

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1933

N° .....

THÈSE

369

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Jenny BUTTNER**

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

*Née le 20 décembre 1906, à PARIS*

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

**TOXICITÉ DES ARSÉNOBENZÈNES**

---

*Président : M. le Professeur H. GOUGEROT*

---

PARIS

ÉDITIONS « SCIENCES ET THÉRAPEUTIQUE »

53, rue Réaumur, 53

1933







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

JENNY BUTTNER

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

*Née le 20 décembre 1906, à PARIS*

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DE LA  
TOXICITÉ DES ARSÉNOBENZÈNES



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1933

N° .....

# THÈSE

POUR LE

## DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Jenny BUTTNER**

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

*Née le 20 décembre 1906, à PARIS*

---

## CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

# TOXICITÉ DES ARSÉNOBENZÈNES

---

*Président : M. le Professeur H. GOUGEROT*

---

PARIS

ÉDITIONS « SCIENCES ET THÉRAPEUTIQUE »

53, rue Réaumur, 53

—  
1933

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

## I. — PROFESSEURS

*Le Doyen*..... M. BALTHAZARD

MM.

|                                                               |                    |
|---------------------------------------------------------------|--------------------|
| Anatomie .....                                                | ROUVIERE.          |
| Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale ..... | PROUST.            |
| Physiologie .....                                             | BINET.             |
| Physique médicale .....                                       | STROHL.            |
| Chimie médicale .....                                         | DESGREZ.           |
| Bactériologie .....                                           | DEBRÉ.             |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale.                 | BRUMPT.            |
| Pathologie et thérapeutique générales.....                    | BAUDOUIN.          |
| Pathologie médicale .....                                     | CLERC.             |
| Pathologie chirurgicale .....                                 | MARION.            |
| Anatomie pathologique .....                                   | ROUSSY.            |
| Histologie .....                                              | CHAMPY.            |
| Pharmacologie et matière médicale .....                       | TIFFENEAU.         |
| Thérapeutique .....                                           | LOEPER.            |
| Hygiène et médecine préventive .....                          | TANON.             |
| Médecine légale .....                                         | BALTHAZARD.        |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie..                  | LAIGNEL-LAVASTINE. |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                    | FIESSINGER.        |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie ..                   | MAURICE VILLARET.  |
| Clinique médicale .....                                       | CARNOT.            |
|                                                               | BEZANÇON.          |
|                                                               | ACHARD.            |
|                                                               | MARCEL LABBÉ.      |
|                                                               | LEREBOULLET.       |
|                                                               | NOBÉCOURT.         |
|                                                               | H. CLAUDE.         |
|                                                               | GOUGEROT.          |
|                                                               | GUILLAIN.          |
|                                                               | LEMIERRE.          |
|                                                               | LENORMANT.         |
|                                                               | CUNÉO.             |
|                                                               | GRÉGOIRE.          |
|                                                               | GOSSET.            |
|                                                               | TERRIEN.           |
|                                                               | LEGUEU.            |
|                                                               | COUVELAIRE.        |
|                                                               | BRINDEAU.          |
|                                                               | JEANNIN.           |
|                                                               | J.-L. FAURE.       |
|                                                               | OMBRÉDANNE.        |
|                                                               | RATHERY.           |
|                                                               | LEMAITRE.          |
|                                                               | PIERRE DUVAL.      |
|                                                               | SERGENT.           |
|                                                               | LÉON BERNARD.      |
|                                                               | MATHIEU.           |
|                                                               | HOVELACQUE.        |
|                                                               | MAUCLAIRE.         |
|                                                               | MULON.             |
|                                                               | VERNE.             |
| Professeurs sans chaire .....                                 |                    |



## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

|                                            |                        |
|--------------------------------------------|------------------------|
|                                            | MM.                    |
| Neurologie et Psychiatrie .....            | ALAJOUANINE.           |
| Pathologie médicale .....                  | AUBERTIN.              |
| Pathologie médicale .....                  | HENRI BENARD.          |
| Pathologie chirurgicale .....              | BROCQ.                 |
| Pathologie médicale .....                  | BRULÉ.                 |
| Pharmacologie .....                        | BUSQUET.               |
| Pathologie chirurgicale .....              | CADÉMAT.               |
| Pathologie médicale .....                  | CATHALA.               |
| Pathologie médicale .....                  | CHABROL.               |
| Physiologie .....                          | CHAILLEY-BERT.         |
| Pathologie médicale .....                  | CHEVALLIER.            |
| Physique .....                             | DOGNON.                |
| Pathologie médicale .....                  | DONZELOT.              |
| Obstétrique .....                          | ECALLE.                |
| Urologie .....                             | FEY.                   |
| Bactériologie .....                        | GASTINEL.              |
| Pathologie chirurgicale .....              | GATELLIER.             |
| Pathologie chirurgicale .....              | DE GAUDART D'ALLAINES. |
| Histologie .....                           | GIROUD.                |
| Oto-rhino-laryngologie .....               | HALPHEN.               |
| Pathologie médicale .....                  | HAZARD.                |
| Pharmacologie .....                        | HAZARD.                |
| Anatomie pathologique .....                | HUGUENIN.              |
| Pathologie médicale .....                  | HUTINEL.               |
| Hygiène .....                              | JOANNON.               |
| Chimie biologique .....                    | HENRI LABBÉ.           |
| Pathologie médicale .....                  | GUY LAROCHE.           |
| Pathologie chirurgicale .....              | LEVEUF.                |
| Neuro-psychiatrie .....                    | LÉVY-VALENSI.          |
| Pathologie médicale .....                  | LIAN.                  |
| Pathologie chirurgicale .....              | MONDOR.                |
| Pathologie médicale .....                  | MOREAU.                |
| Pathologie chirurgicale .....              | MOULONGUET.            |
| Pathologie chirurgicale .....              | MOURE.                 |
| Anatomie pathologique .....                | OBERLING.              |
| Anatomie .....                             | OLIVIER.               |
| Médecine légale .....                      | PIÉDELIEVRE.           |
| Obstétrique .....                          | PORTES.                |
| Pathologie chirurgicale .....              | QUÉNU.                 |
| Physiologie .....                          | RICHET.                |
| Chimie biologique .....                    | SANNIÉ.                |
| Dermatologie et syphiligraphie .....       | SÉZARY.                |
| Pathologie expérimentale et comparée ..... | TROISIÈRE.             |
| Pathologie médicale .....                  | VALLÉRY-RADOT.         |
|                                            | (Pasteur).             |
| Obstétrique .....                          | VAUDESCAL.             |
| Ophtalmologie .....                        | VELTER.                |
| Obstétrique .....                          | VIGNES.                |

### III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

|                             |                |
|-----------------------------|----------------|
|                             | MM.            |
| Obstétrique .....           | LEQUEUX.       |
| Anatomie pathologique ..... | LEROUX.        |
| Parasitologie .....         | NEVEU-LEMAIRE. |
| Histologie .....            | RETTNER.       |
| Physique .....              | ZIMMERN.       |

### IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

|                             |              |
|-----------------------------|--------------|
|                             | MM.          |
| Clinique médicale .....     | ABRAMI.      |
| Clinique médicale .....     | CHIRAY.      |
| Clinique médicale .....     | DUVOIR.      |
| Clinique chirurgicale ..... | BASSET.      |
| Clinique chirurgicale ..... | CHEVASSU.    |
| Clinique chirurgicale ..... | HEITZ-BOYER. |
| Clinique chirurgicale ..... | MOCQUOT.     |
| Clinique chirurgicale ..... | SCHWARTZ.    |
| Clinique obstétricale ..... | LE LORIER.   |
| Clinique obstétricale ..... | LEVY-SOLAL.  |
| Clinique obstétricale ..... | METZGER.     |
| Clinique obstétricale ..... | GUÉNIOT.     |

### V. — CHARGÉS DE COURS

|                                                                                                                                             |                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                                                                                             | MM.                                   |
| Chargé du cours de chirurgie orthopédique<br>chez l'adulte pour les accidentés du travail,<br>les mutilés de guerre et les infirmes adultes | MAUGLAIRE, professeur<br>sans chaire. |
| Stomatologie .....                                                                                                                          | FREY.                                 |
| Education physique .....                                                                                                                    | CHAILLEY-BERT, agrégé.                |
| Radiologie clinique .....                                                                                                                   | LEDOUX-LEBARD.                        |
| Puériculture .....                                                                                                                          | WEIL-HALLÉ.                           |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON COUSIN

M. LE PROFESSEUR E. BRUMPT

PROFESSEUR DE PARASITOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*En témoignage de mon affectueux  
attachement.*

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES

ET SYPHILITIQUES

MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

*Qui a bien voulu me faire l'honneur de présider cette thèse, avec mes vifs remerciements pour la bienveillance avec laquelle il m'a accueillie.*

## A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

---

M. LE PROFESSEUR ACHARD.

M. LE PROFESSEUR DUVAL.

*Externe :*

M. LE PROFESSEUR R. GRÉGOIRE,

*Avec l'expression de ma reconnaissance pour l'affectueux  
intérêt qu'il m'a témoigné en tant d'occasions.*

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. BÉNARD,

*Dont la sympathie amicale et les bons conseils m'ont été  
si précieux.*

M. LE DOCTEUR P. SAINTON,

*En témoignage de respectueux dévouement.*

M. LE DOCTEUR E. LESNÉ,

*A qui je suis si profondément attachée pour la bienveil-  
lance affectueuse qu'il m'a toujours témoignée et  
l'enseignement dont il m'a fait profiter.*

*Stage d'accouchement :*

M. LE DOCTEUR LE LORIER,

*Que je remercie pour son accueil bienveillant.*

## A MM. LES DOCTEURS

M. HAMBURGER, R. CLÉMENT, MÉDECINS DES HÔPITAUX

J. CAROLI, P. LEYDET, CHEFS DE CLINIQUE A LA FACULTÉ

A MES MAITRES DE L'INSTITUT D'HYGIÈNE

M. LE PROFESSEUR TANON

PROFESSEUR D'HYGIÈNE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

M. LE DOCTEUR THIERRY

MEMBRE DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE LA SEINE

A MM. LES DOCTEURS

P. DUREL, A. CARTEAUD ET P. BOYER

*Avec tous mes remerciements.*

## PLAN

---

Nous avons entrepris ce travail selon les données du plan exposé ci-dessous.

Après une introduction destinée à mettre au point l'état de la question et son intérêt actuel, nous avons rappelé :

Dans une première partie :

— Les accidents graves des arsenicaux trivalents.

I. — Accidents toxiques :

- a) Crise nitritoïde;
- b) Apoplexie séreuse;
- c) Erythrodermie vésiculo-œdémateuse;
- d) Accidents sanguins;
- e) Autres accidents toxiques.

II. — Accidents non toxiques :

- 1° Réaction d'Herxheimer;
- 2° Actions biotropiques (érythème du neuvième jour, etc.);
- 3° Arsénorécidives.

— La pathogénie de ces accidents.

Après un rappel historique des conceptions successivement adoptées sur ce sujet, nous avons envisagé les grandes théories actuellement admises :

- Théorie anaphylactique;
- Théorie toxique;
- Le biotropisme;
- Arsénorécidives et arsénorésistances.

Considérant ensuite les trop nombreux cas de *morts au cours de l'arsénothérapie*, nous avons recherché :

— Les moyens mis en œuvre pour pallier à la toxicité des arsénos.

D'une part : les *méthodes préventives* :

Examen et préparation des malades;

Nature de l'injection;

Techniques de cures.

Et les *méthodes curatives* :

Hyposulfite de soude;

Adrénaline, etc.

D'autre part : le *perfectionnement des produits* :

Depuis l'ancien 606 de EHRLICH,

en passant par le 914,

le 1116 ou Galyl,

le Sulfarsénol,

le Salvarsan-natrium, etc.

jusqu'à un tout récent arsénobenzène qui a retenu spécialement notre attention dans la deuxième partie de ce travail.

Dans cette deuxième partie :

Nous avons exposé l'étude que nous avons poursuivie de ce corps nouveau :

*Le diéthylène-imino-glucyl-arsénophénylamine-monométhylène sulfoxylate de sodium.*

I. — Etude chimique.

II. — Etude physiologique.

III. — Etude clinique,

étude dans laquelle, après avoir indiqué la posologie et la *technique* que nous avons employées, nous donnons les résultats obtenus :

a) Dans la *sypphilis de l'adulte à évolution normale* :

Syphilis primaire;

Syphilis secondaire;

Syphilis tertiaire;

Syphilis latente.

b) Dans les *sypphilis de l'adulte à évolution anormale* :

Syphilis à Bordet-Wassermann irréductibles;

Arsénorésistances.

c) Chez les *femmes enceintes syphilitiques*.

d) Chez les *hérédosyphilitiques* et les *enfants*.

## INTRODUCTION

---

Un des grands mérites de l'œuvre d'EHRlich est d'avoir distingué nettement la différence d'activité thérapeutique des arsénies trivalents et pentavalents. Ces deux formes chimiques de l'arsenic ont, en effet, chacune une action bien déterminée sur le tréponème. Si l'arsenic pentavalent est considéré comme un médicament de valeur moyenne, supérieure cependant à celle du mercure, l'arsenic trivalent, lui, a une activité incontestable qui, sans répondre tout à fait à la stérilisation rapide qu'espérait EHRlich, en a fait néanmoins le médicament antisypilitique le plus puissant actuellement connu.

Or, depuis plus de vingt ans qu'entrés dans cette thérapeutique spéciale les arsénos y ont conquis cette place capitale, que de variations n'a pas subi leur emploi. Rapidement, à la confiance sans bornes des débuts en la *Therapia sterilisans magna*, a fait place la période des déceptions : les accidents cutanés graves, les morts impressionnantes sont venus porter un coup à l'enthousiasme primitif. Malgré les améliorations dans la fabrication, la découverte du 914, et des solutions concentrées d'emploi aisé, malgré les perfectionnements de la technique, les accidents se sont multipliés : accidents cutanés, viscéraux, sanguins dont la gravité n'a pas été sans ralentir singulièrement la thérapeutique arsenicale, non tant à l'hôpital et dans les milieux scientifiques, que dans la pratique courante. L'obsession des inconvénients graves, parfois immédiats et imprévisibles, a souvent déterminé le praticien à renoncer à l'arsénothérapie.

Les publications démontrant la fréquence relative des arsénorésistances ont encore favorisé les abstentions.

En même temps s'affirmait la bismuthothérapie dont l'action efficace sur la syphilis paraissait être moins nocive et s'accompagner d'accidents moins fréquents et moins sérieux.

Or, si le bismuth possède une valeur thérapeutique certaine, il n'est pas douteux pourtant que son action soit moins rapide et que le « blanchiment » des lésions, si important au point de vue social, reste infiniment plus actif par l'arsenic, — ce qui n'enlève rien à l'excellence de la thérapeutique bismuthique dans le traitement de consolidation, par exemple. D'autre part, l'expérience semble prouver qu'il existe des « bismuthorésistances » aussi fréquentes que les « arsénorésistances », sinon plus.

L'arsenic reste donc toujours la base du traitement d'assaut de la syphilis en évolution. C'est ce qu'ont bien reconnu les Comités de la lutte antivénérienne qui, dans certains pays, tels que l'Allemagne et l'Espagne, ont été jusqu'à en imposer l'emploi par décrets.

Mais cet emploi reste dangereux. Comment ? Par quel mécanisme ? Peut-on éviter ou pallier au danger ? Ce sont autant de problèmes que nous nous proposons d'étudier dans cette thèse.

Nous verrons donc successivement :

1° Les accidents graves de l'arsénothérapie par les trivalents ;  
2° leurs pathogénies si discutées ; 3° les moyens employés pour rendre plus inoffensive cette thérapeutique, depuis les pratiques de dilutions, désensibilisations, d'adjonction d'adrénaline, etc., jusqu'à l'étude des plus récents produits fournis actuellement par la chimiothérapie.

---

## PREMIERE PARTIE

---

# LES ACCIDENTS GRAVES DES ARSÉNOBENZENES TRIVALENTS

---

Nous ne parlerons ici que des accidents généraux graves des arsénos qui seuls nous intéressent, laissant systématiquement de côté les accidents locaux et les accidents généraux bénins.

Pour plus de clarté, nous les étudierons selon une division assez artificielle, les classant avec MILIAN en :

- I. — Accidents toxiques;
- et II. — Accidents non toxiques,

pour l'intérêt de la *sanction thérapeutique* que comporte une telle distinction :

Pour les premiers : Prudence et généralement cessation du médicament;

Pour les deuxièmes, au contraire : Possibilité de poursuivre et même renforcer le traitement.

### I. — Accidents toxiques.

a) Les accidents dus à l'intoxication arsénobenzolique vraie sont rares, étant donné le nombre considérable d'injections faites. On peut considérer des **ACCIDENTS IMMEDIATS** qui se produisent au cours ou immédiatement après l'injection. En dehors de la *syncope mortelle réflexe* qui est exceptionnelle, ce sont essentiellement les crises congestives dites nitritoïdes (ainsi nommées par M. MILIAN, qui les décrit magistralement, car elles rappellent

les symptômes qui suivent l'inhalation de nitrite d'amyle) et les crises syncopales.

On peut noter tous les degrés : depuis la seule rougeur de la face jusqu'à la crise mortelle. *La phase congestive* : Au cours ou à la fin de l'injection, « on voit brusquement le malade rougir : le front, les pommettes, le cuir chevelu, deviennent rouges; les conjonctives sont injectées; la congestion devient parfois d'une telle violence que les veines sont turgescents et cyanosées. La langue elle-même, devient volumineuse par un œdème subit. La luette gonflée chatouille le pharynx, ce qui amène une toux sèche et quinteuse. Parfois même, il y a gêne de la respiration. Le gonflement peut se produire aux mains, aux pieds. La céphalée subite révèle évidemment de l'œdème cérébral ». Puis à la phase congestive succède la *phase syncopale* : « Le faciès s'altère, devient grippé, péritonéal, cadavérique. Le malade accuse de l'angoisse, sent son cœur battre; puis le pouls se ralentit et peut même disparaître pendant plusieurs secondes, interminables au médecin, pour réapparaître ensuite progressivement. Le malade ne ressent qu'un malaise général avec anéantissement. » (MILIAN.)

Les crises nitritoïdes frappent autant, parfois plus, les viscères que l'extrémité céphalique, donnant lieu à des *crises nitritoïdes viscérales*, plus ou moins localisées, souvent graves. Elles ont été décrites par le Professeur GUGEROT (*Paris-Médical*, 1922) qui distingue :

— Des *crises nitritoïdes intestinales* : avec phénomènes abdominaux relevant également de la vaso-dilatation. Le malade ressent une angoisse indéfinissable au creux épigastrique, avec un état nauséux, une diarrhée séreuse parfois impérieuse, et des points douloureux au niveau du plexus solaire.

— Des *crises nitritoïdes gastriques* : où les vomissements et les douleurs gastriques prédominent. Des hématuries peuvent être observées (trois cas de GUGEROT).

— Des *crises nitritoïdes pulmonaires* se manifestant par une dyspnée intense et de l'œdème aigu du poumon.

— *Des crises utéro-placentaires* causant l'avortement. GOUGEROT a signalé des cas indiscutables, s'accompagnant de crise nitritoïde banale céphalique légère ou intense, en même temps que se produisent des signes utérins : à une sensation de chaleur abdominale se joignent des contractions utérines et de petites hémorragies qui décollent le placenta. L'évolution clinique se fait rapidement, aboutissant à l'expulsion d'un enfant vivant bien constitué (deux cas de GOUGEROT publiés dans *Paris-Médical*, 1922; un cas de MERKLEN, WOLF et NÉEL).

Cependant, les statistiques de MONTLAUR semblent montrer, au contraire, une grande tolérance au novar chez les femmes enceintes, réduisant à un pourcentage minime les cas d'avortement chez les femmes traitées, ceux-ci se produisant chez les syphilitiques traitées trop tardivement et ayant déjà présenté plusieurs avortements antérieurs.

— *Des formes articulaires pseudo-rhumatismales*. La crise nitritoïde frappe les articulations dans les quelques minutes qui suivent l'injection : les douleurs, intenses, s'accompagnent d'épanchement articulaire, atteignent un ou plusieurs articles et rétrocedent en un à quatre jours. En voici un cas (GOUGEROT) : Homme de 32 ans, atteint de syphilis secondaire récidivante, qui a fait, lors du traitement arsenical, une crise nitritoïde céphalique accompagnée de douleurs dans toutes les articulations avec œdème léger. A la deuxième injection, cette fois de : novar plus adrénaline, il a refait des douleurs articulaires violentes vingt minutes après, qui ont régressé en trois jours.

Un autre malade présentait de l'œdème et une rougeur brûlante des pieds, accompagnés de douleurs dans les muscles du mollet.

— *Des formes radiculaire et paraplégiques*. A la crise nitritoïde céphalique se joignent des douleurs des membres supérieurs et inférieurs manifestement radiculaires.

Ces douleurs sont exceptionnellement très violentes.

Il peut y avoir paralysie des membres inférieurs avec ou sans douleurs le long des sciatiques ou paraplégie nette (réflexes dimi-

nués, hyperesthésie). Les troubles douloureux ou paralytiques peuvent être généralisés ou localisés. Ils durent de deux à trois jours.

— *Des crises rénales hématuriques.* On a cité des cas comportant dès la première injection des douleurs lombaires et aux suivantes des crises nitritoides légères du visage avec lombalgie et hématurie. Il y a peut-être prédisposition rénale dans ces cas.

On voit à quel point les caractères séméiologiques des crises nitritoides sont nombreux et variables, et parfois inquiétants. Cependant, elles ne sont suivies, dans la majorité des cas, d'aucun accident grave. Elles sont gênantes surtout à cause de la fatigue et des autres troubles qui les suivent et rendent le traitement souvent difficile. Cet accident, impressionnant, guérit généralement par l'injection d'adrénaline ou d'hypophyse. Il est des cas exceptionnels où l'état lipothymique peut être suivi d'une syncope mortelle : MILIAN publia le cas d'un malade, tombé dans le coma une demi-heure après la piqûre, et qui mourut peu après; QUEYRAT celui d'un homme de 24 ans, très vigoureux et sans tares, chez lequel une injection de 606 bien supportée détermina brusquement, une demi-heure après, une congestion intense suivie de mort en quelques minutes.

#### **b) LES ACCIDENTS GRAVES ET MORTELS DES PREMIERS JOURS**

L'apoplexie séreuse, ou encéphalopathie arsenicale à forme convulsive épileptique, est un accident extrêmement rare actuellement, depuis la perfection chimique des médicaments. Les deux jours qui suivent l'injection ne sont marqués par aucun trouble notable. C'est seulement le soir du deuxième jour ou le troisième jour au matin qu'apparaissent brusquement de la fatigue, de la céphalée, des nausées, des vomissements. Parfois l'incubation est plus courte, elle est exceptionnellement plus longue (cas de KROU : ce n'est que quinze jours après la huitième injection (de 0,60) que sont apparus les accidents suivis de mort dans le coma six jours après).

Les accidents dont le début se fait brutalement, sans prodromes, en pleine santé, s'aggravent rapidement. Les signes du début

s'accompagnent de phénomènes vasomoteurs extrêmement intenses : la face est rouge et congestionnée, les lèvres œdématisées et cyanosées; les conjonctives sont injectées. Enfin, il existe fréquemment une diarrhée profuse.

Puis apparaissent rapidement des signes nerveux : une agitation extrême et des crises épileptiformes avec phases tonique et clonique; crises qui, au début, durent une minute environ, puis se répètent, de plus en plus fréquentes. En même temps se manifestent des signes généraux : température élevée ( $39^{\circ}$  à  $40^{\circ}$ ), pouls accéléré, hypertension, oligurie.

Dans d'autres cas, les crises convulsives peuvent s'accompagner de signes de localisation nerveuse :

Hémiplégie, avec ou sans aphasie;

Paraplégie (myélite);

Méningite, avec ou sans atteinte des nerfs crâniens.

Dans certains cas, les crises convulsives peuvent être frustes ou absentes.

L'évolution se fait le plus souvent vers le coma et la mort aux environs du quatrième jour après le début des accidents, parfois plus rapidement : neuf heures après le début dans un cas rapporté par EHRLICH.

La guérison est extrêmement rare. Si le malade échappe au coma, il n'est pas sûr cependant qu'il guérisse. Tel est le cas de la malade de NICOLAS et MOUROT qui, après une première phase de coma ayant duré quatre jours, en sortit pendant une vingtaine de jours, en conservant une myélite avec paralysie complète des membres inférieurs, et retomba, au bout de ce temps, dans un coma avec crises convulsives qui l'emporta en trois jours.

L'autopsie de tels sujets révèle une congestion intense de tous les viscères, particulièrement des poumons et du cerveau : « les espaces céphalorachidiens et les ventricules latéraux sont gorgés de liquide ». C'est « l'apoplexie séreuse du 606 » de MILIAN, ou encéphalite aiguë, toxique, congestive et hémorragique diffuse. On peut noter, en outre, des foyers d'encéphalite, des dégéné-

rescences du foie, du rein, du cœur, de l'insuffisance surrénale (QUEYRAT).

Ces accidents surviennent surtout après la première et la deuxième injection d'arsenic. D'après les statistiques de la thèse de JAMIN :

|                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| Après la première injection..... | 104 cas. |
| — deuxième — .....               | 55 —     |
| — troisième — .....              | 13 —     |
| — quatrième — .....              | 8 —      |
| — cinquième — .....              | 1 —      |
| — sixième — .....                | 1 —      |
| — septième — .....               | 1 —      |
| Cas sans renseignements .....    | 21 —     |

D'après cet auteur, il n'y aurait aucun cas après la huitième injection. Mais COURTOIS-SUFFIT publia celui d'une jeune femme qui, dix minutes après la huitième injection de novar (0,90) parfaitement toléré jusqu'alors, présenta des accès convulsifs, entra dans le coma, et mourut chez son médecin deux heures après le début de la crise.

Toutefois, selon JAMIN, à l'autopsie de tels sujets, on trouve, dans la majorité des cas, des lésions expliquant la mort : aux convulsions épileptiformes et coma correspondaient des lésions cérébrales.

Extrêmement graves, ces accidents pourraient parfois guérir par l'adrénaline et l'hypophyse, mais il ne faut pas tergiverser dans l'application du traitement et ne pas craindre de frapper fort.

### c) L'ÉRYTHRODERMIE VÉSICULO-CEDÉMATEUSE

C'est un des accidents les plus graves et les plus fréquents, parmi ceux qui surviennent au cours du traitement arsenical. Il faut donc bien la connaître pour la dépister précocement et savoir interrompre à temps la médication arsénobenzolique dont la reprise aurait des conséquences désastreuses.

Dès 1917, MILIAN l'a dégagée des érythèmes multiples précoces. Il s'agit là de manifestations cutanées relevant de l'intolérance

aux arsénobenzènes, qui se traduisent cliniquement par : la rougeur, l'œdème, la vésiculation. Sa fréquence est difficile à apprécier. Ce qu'on peut dire, c'est qu'elle est relativement rare, par rapport à la fréquence, dix fois plus forte, de l'érythème du neuvième jour (GARNIER).

C'est un accident *tardif*, survenant en général à la fin d'une série de 914. C'est donc quand on a atteint les hautes doses (0,75-0,90) et souvent après les avoir répétées, que survient l'érythrodermie. Elle est exceptionnellement précoce (cas de GRÖN : après une seule injection de 606, et de FRASER : érythrodermie mortelle après une injection de 0,30 de 914).

En moyenne, elle se produit entre la sixième et la douzième injection; la dose qui la provoque est souvent 0,90.

Quant aux récidives, chez des sujets atteints antérieurement d'érythrodermie, leur début se fait dès la reprise du traitement. La moindre dose d'arsénobenzène déclenche une nouvelle éruption (RAYNAUD-MONTPELLIER et LACROIX constatèrent une récidive d'érythrodermie chez un malade après une injection infinitésimale de 914). Ces récidives se produisent même plusieurs années après la première atteinte (huit ans pour un malade de MILIAN).

Parfois ces érythrodermies se produisent chez des sujets ayant présenté de petits signes d'intolérance : les premières injections, plus ou moins bien supportées, ont été suivies de température, de céphalée, de crise nitritoïde fruste avec rougeur de la face, d'un goût d'éther dans la bouche.

D'autres fois, au contraire, les premières injections ont été parfaitement tolérées et seuls quelques prodromes avertissent de l'apparition ultérieure de l'accident.

Les *prodromes* : ces signes d'alarme sont souvent légers, fugaces. Ce sont surtout : le prurit, l'œdème, l'érythème localisé. Le prurit est un signe de grande valeur; il est fréquent, mais peut manquer parfois (observation de GARNIER). Tantôt c'est un prurit généralisé qui attire l'attention du malade et commande la prudence au médecin; tantôt il s'agit d'un prurit localisé, notamment aux avant-bras, aux plis du coude, parfois aux pieds (cas de DEGORCE). C'est donc un signe important, si l'on peut écarter à coup sûr les prurits de causes banales.

L'œdème peut être un œdème de paupières, gonflées dans les jours qui suivent l'injection; un œdème malléolaire, ou encore (DEGORCE) un œdème des mains et des pieds.

Ces œdèmes sont habituellement éphémères, durent un jour ou deux, parfois moins. S'ils sont peu marqués, ils peuvent passer inaperçus du malade. D'où l'importance de leur recherche.

L'érythème localisé est généralement le début de l'érythrodermie elle-même et s'accompagne ou non de prurit ou d'œdème. Cette rougeur peut être transitoire, disparaissant d'une injection à l'autre; ou, au contraire, être le lieu initial de l'érythrodermie.

On voit alors des placards érythémateux, le plus souvent scarlatiniformes, mais avec des intervalles de peau saine, apparaître sur les avant-bras (face postérieure), sur les cuisses, à la nuque, aux plis du coude et de l'aîne. Souvent, en même temps, le malade ressent du prurit.

On a signalé des érythèmes ortiés (HUDELO et RABUT); d'autres simulant le lichen plan (HUDELO, KOURILSKY et LAPORTE; MILIAN et GARNIER).

De ces trois symptômes, l'érythème est le plus constant. Généralement scarlatiniforme et localisé aux avant-bras et aux cuisses, il se généralise rapidement. L'érythrodermie est d'abord segmentaire, puis s'étend à tout le corps.

A la période d'état : la généralisation se fait rapidement, parfois en quelques heures, le plus souvent en deux ou trois jours. Elle peut être activée par une injection intempestive de 914. L'érythème s'accompagne d'une *vésiculation* plus ou moins marquée et d'œdème, suivis de *desquamation* : ce qui lui donne ses caractères cliniques, d'où son nom d'érythrodermie œdémato-vésiculeuse, donné par M. MILIAN.

Le malade est rouge des pieds à la tête; l'érythème est d'abord rose pâle, puis devient rouge scarlatiniforme.

Deux signes attirent l'attention : l'œdème généralisé souvent énorme; la présence sur ce fond érythémateux d'éléments papulo-vésiculeux nombreux. L'œdème intense infiltre le derme de tous les téguments et rend le malade méconnaissable. A la face, les paupières gonflées masquent la fente palpébrale.

L'œdème des lèvres gêne la parole ; les oreilles sont tendues et luisantes. Les membres sont cylindroïdes ; les méplats ont disparu. La flexion des segments de membres est gênée, principalement au niveau des doigts. Il n'y a habituellement pas d'œdème viscéral. Cet œdème surtout dermique, dur, élastique, ne garde pas le godet. La peau ne peut se plisser. On y remarque un aspect grenu, dû à l'existence de vésicules profondes, surtout aux extrémités.

Ces vésicules peuvent se rompre et provoquer le *suintement* si fréquent des érythrodermies, augmenté au moment où l'épiderme distendu va se fissurer, mettant à nu un derme rouge, suintant, saignant. Tantôt la sérosité se concrète en croûtes jaunâtres, confluant en placards eczématiformes sur la face, le cou, les membres. Tantôt presque tout le corps suinte abondamment « inondant le linge du malade, lui donnant une odeur fade, butyrique ».

L'infection, si l'on n'y veille pas expressément, se surajoute facilement, réalisant un aspect impétigineux, ou des collections suppurées, notamment des glandes sudoripares axillaires.

Vers le dixième ou douzième jour, commence la *desquamation*. L'épiderme se fissure, délimite des squames de tailles variables, furfuracées ou épaisses, en lamelles, parfois ce sont de véritables lanières cutanées, en doigts de gants au niveau des mains, en semelle au niveau des pieds.

Cette desquamation, le plus souvent, est très abondante.

Dans les *formes graves*, l'aspect du malade est véritablement effroyable. Les *signes généraux* existent toujours dans ces formes intenses. Ils consistent surtout en une élévation de la température. La fièvre, d'abord modérée, s'élève en quelques jours à 38°, 39° et 40°. Rarement en plateau, plus souvent à type oscillant à rémission matinale, elle varie de 38° à 40° dans la journée. Le pouls est rapide, parallèle à la température, légèrement hypotendu.

Des *signes digestifs* peuvent exister : la langue est rouge et sèche, douloureuse, fissurée ; la muqueuse buccale peut être enflammée. Il peut également y avoir des vomissements, de la diarrhée ; on note, en outre, une *oligurie*, qui peut aller jusqu'à

500 à 600 grammes par jour, si l'on n'institue précocement la médication diurétique. Les urines ne contiennent pas d'albumine; elles sont pauvres en chlorures; on peut y constater la présence d'urobiline et (DESAUX-POMARET et BLAMOUTIER) la présence assez fréquente d'acétonurie. La courbe des urines renseigne sur l'évolution de l'affection.

M. MILIAN a signalé la valeur de la courbe du *poids*, qui précise l'évolution de l'œdème. Il augmente régulièrement au début pendant huit à dix jours et diminue progressivement sous l'influence de la médication et de l'amélioration des symptômes. L'examen du *sang* montre des modifications importantes : la coagulation est rapide et massive en trois à cinq minutes. L'irrtractilité du caillot a été signalée par GARNIER. Pour MOORE et FLOREY, il y a leucopénie; pour MILIAN et GARNIER, plus souvent : hyperleucocytose (de 12.000 à 15.000).

Le signe le plus constant est l'*éosinophilie* : de 12 à 15 p. 100 au début, elle peut aller jusqu'à 30 et 40 p. 100. Elle revient très lentement à la normale.

*L'évolution* : Avec le traitement précoce, les signes s'améliorent, la diurèse se rétablit : il existe même une crise urinaire. Le poids s'abaisse en même temps. La température tombe lentement. L'œdème et le suintement disparaissent. La desquamation s'accroît, mettant à nu un derme rouge, violacé, qui s'épidermise lentement. Les téguments restent longtemps irritables, sujets à des infections variées : impétigo, furonculose, abcès. Des troubles de tous les phanères (chute des poils, troubles au niveau des ongles) se manifestent constamment. Plus tard, l'épidermisation trop intense peut donner lieu à de l'*hyperkératose* ou à la *kératodermie*.

L'ensemble de l'évolution dure environ de six semaines à deux mois, plus courte si le traitement a été très précoce, ou prolongée : trois à quatre mois et plus, principalement dans les formes à rechute (plus de sept mois dans un cas de BOUTELIER).

Le plus souvent, cette évolution se fait vers la *guérison*. Cependant, la *mort* peut survenir, généralement due à l'*infection*. Soit infection générale : *septicémie streptococcique*, emportant le malade, avec hyperthermie, diarrhée, coma.

Soit infection localisée à l'arbre respiratoire, *broncho-pneumonie*, dont les signes disparaissent au milieu des signes généraux intenses. D'autres fois, la mort survient avec des signes d'intoxication aiguë arsenicale. Le *pronostic* se base surtout sur les courbes de température, d'urine et de poids.

Soignée énergiquement dès le début, l'affection peut être transformée en *forme érythémato-œdémateuse* évitant l'évolution vers la vésiculation et le suintement (qui peuvent manquer d'ailleurs dans les formes moyennes). Il est de rares cas où l'éruption reste segmentaire, localisée, et où l'évolution est très raccourcie.

Le *traitement*, dont dépend le plus souvent cette évolution, varie selon les auteurs. Il comporte :

Pour M. RAVAUT : Hyposulfite de soude (1 à 2 grammes intraveineux tous les jours) et théobromine (1 gr. 50 par jour).

L'efficacité de l'hyposulfite ne semble pas toujours constante, pour M. MILIAN, qui préconise : L'adrénaline (40 gouttes d'adrénaline au 1/1.000° *per os*) et la théobromine.

De nombreux auteurs étrangers vantent les résultats obtenus par le thiosulfate de soude.

Quoi qu'il en soit, il convient d'associer à ces thérapeutiques une médication importante de l'état général et une lutte attentive contre l'infection.

Ultérieurement, on se méfiera des récidives, qui peuvent être spontanées, mais sont le plus souvent provoquées par un traitement arsenical intempestif (quelles que soient sa forme et son administration). Elles sont le plus souvent aussi graves qu'une première atteinte.

Ces faits indiquent l'importance de la *surveillance* constante au cours ou à l'institution d'un traitement arsenical, et celle du *diagnostic rétrospectif* de tels accidents. On sait la fréquence des accidents de la thérapeutique arsénobenzolique due à une négligence ou à une observation insuffisante des malades.

d) **LES ACCIDENTS SANGUINS** sont rares, mais le plus souvent graves. Ils ont été signalés exclusivement pour les arsenicaux contenant le radical benzène, — dont font partie les trivalents, —

et qui tous donnent un même processus anatomoclinique : une atteinte grave de la moelle osseuse.

On décrit quatre groupes d'accidents :

- 1° Hémorragies isolées;
- 2° Purpura ou hémogéno-hémophilie;
- 3° Anémie;
- 4° Agranulocytose.

1° Les *hémorragies isolées* ont une grosse importance au cours du traitement arsénobenzolique. Elles sont le prélude d'accidents mortels et contre-indiquent absolument le traitement. Ce sont des hémorragies spontanées des muqueuses : épistaxis, gingivorragies peu abondantes, qu'il faut rechercher; ou bien des règles prolongées, des métrorragies ou encore des hémorroïdes qui resaignent, des hémoptysies chez un tuberculeux latent, des hématuries. Il faut essayer l'épreuve de l'arrêt du traitement.

2° Le *purpura*, grave surtout quand il s'agit de purpura aigu hémorragique, se manifeste d'emblée ou après un purpura discret, une hémorragie isolée, ou des signes d'intolérance. Les manifestations cutanées s'accroissent : les pétéchies deviennent des ecchymoses. Il y a des hémorragies abondantes, répétées; les gingivorragies s'accompagnent d'ulcérations des gencives; les épistaxis se répètent; il peut y avoir des hématémèses (obs. de RABUT et OURY), des hématuries, des métrorragies. Le malade saigne de toutes ses muqueuses. Le moindre traumatisme provoque un hématome qui saigne en nappe s'il est incisé. Des hémoséreuses (plèvre, péritoine, articulations) peuvent s'ajouter. L'état général est très grave. La température monte, la langue est sale, l'haleine fétide, les urines contiennent de l'albumine. La rate est grosse. Il y a parfois de l'ictère.

Les *altérations du sang* sont très particulières :

Diminution des globules rouges et leucopénie avec inversion du rapport  $\frac{\text{polynucléaires}}{\text{mononucléaires}}$

La *thrombopénie* est surtout la lésion capitale : c'est une maladie des plaquettes, d'où découle l'irrétactilité du caillot. Le

temps de saignement est très prolongé, ainsi que le temps de coagulation. Ces troubles participent à la fois de l'état hémogénique et de l'état hémophilique. C'est une association de ces deux grandes diathèses hémorragiques que P.-E. WEIL a qualifiée : *hémogéno-hémophilie*.

Pour MILIAN, ils révéleraient un état hémophilique préexistant que l'enquête familiale démontre.

L'évolution se fait habituellement vers la mort (cas de NICOLAS, GATÉ et LEBŒUF; de SANGNIER).

La guérison peut parfois survenir par l'institution d'un traitement dont la transfusion est la base.

Il faut naturellement cesser tout traitement arsénobenzolique.

3° Les *anémies aplastiques* postarsénobenzoliques sont très rares, mais particulièrement graves.

Les observations qui en ont été publiées par : VEDEL, Mlle GIRAUD et M. GIRAUD, Georges LÉVY, DE MASSARY, WIDAL et Mme BERTRAND-FONTAINE ont montré qu'il n'y avait généralement chez ces malades aucun antécédent au point de vue sanguin. La médication antisypilitique semblait bien tolérée et c'est au cours d'une reprise de traitement que sont apparus des accidents graves où prédomine l'anémie à *type pernicieux*. Ces anémies aplastiques sont des anémies par *anhématopoïèse* (la source des hématies est tarie : à l'autopsie, la moelle est jaune, grasseuse, quiescente).

C'est le tableau clinique banal d'une anémie pernicieuse :

Les hémorragies rétiniennes sont constantes et précoces, entraînant une diminution rapide de l'acuité visuelle;

Les signes hématologiques sont : l'*hypoglobulie* très considérable (signe précoce), la leucopénie polynucléaire et la thrombopénie, sans signes de réaction des organes hématopoïétiques.

4° L'*agranulocytose* : décrite par SCHULTZ comme une affection homogène cryptogénétique, elle a été rapportée par AUBERTIN à un syndrome d'étiologie diverse (intoxications).

Elle est le plus souvent associée aux autres grands syndromes de la pathologie sanguine.

L'agranulocytose simple comporte trois ordres de symptômes :

Une angine ulcéronécrotique;

Un syndrome toxi-infectieux grave;

Un syndrome hématologique caractéristique : disparition presque complète des granulocytes (leucocytes polynucléaires); mononucléose relativement importante, 90 p. 100; anémie; sans anomalies des autres éléments sanguins.

Cette forme simple est exceptionnelle dans les intoxications arsénobenzoliques où s'associent anémie, thrombopénie et agranulocytose, réalisant une *amyélie totale aiguë*.

L'évolution se fait habituellement vers la mort par collapsus en une durée de deux à trois semaines, deux à trois jours dans les cas suraigus, ou plusieurs mois (observations de JACQUELIN, CÉLICE et LANGLOIS, de MOUQUIN et FLEURY, d'AUBERTIN).

## e) AUTRES ACCIDENTS TOXIQUES DES ARSÉNOBENZÈNES

### 1° Les réactions thermiques d'intolérance.

La réaction thermique, au cours du traitement arsénobenzolique, peut être nulle ou se manifester par une hyperthermie variable en degré et en durée :

a) La fièvre peut se produire à la première injection et cesser d'apparaître aux injections suivantes. Il s'agit là d'un accident banal, dû probablement à la bactériolyse;

b) Mais il peut y avoir des fièvres d'intolérance, qui se reproduisent aux injections suivantes. Elles s'accompagnent alors d'autres malaises tels que : céphalée, rachialgie, vomissements, insomnie. La fièvre est souvent peu élevée, tandis que les malaises sont, au contraire, très accusés. Souvent son intensité est en rapport direct avec la quantité d'arsénobenzène injectée; tout au moins, c'est ce qu'on observe au début du traitement, lors des doses progressives.

Assez souvent, elle ne survient qu'à partir d'une « dose critique » (de même que la crise nitritoïde) ou seulement au cours d'une troisième ou quatrième série d'injections jusqu'alors bien supportées.

Si l'on poursuit le traitement, il peut y avoir, à la longue, accoutumance. Mais on peut voir aussi les accès fébriles se répéter, s'aggraver ou se compliquer d'un autre accident inquiétant tel qu'une crise nitritoïde, une érythrodermie, un ictère, etc.

Comme il est difficile de prévoir ces complications, il est donc prudent de suspendre, parfois même de supprimer le traitement arsenical.

## 2° Accidents viscéraux.

a) Les accidents hépatiques toxiques se manifestent par :

L'ictère arsénobenzolique, d'une part;

Des signes d'insuffisance hépatique, d'autre part.

L'ictère survient assez fréquemment au cours du traitement. C'est un ictère banal, du type catarrhal. Il s'accompagne assez souvent de malaises, de troubles gastro-intestinaux, quelquefois de fièvre, et dure de cinq à quinze jours, laissant à sa suite un état asthénique plus ou moins marqué.

Il apparaît, soit au cours d'une série d'injections (*ictère précoce*, aigu, tout de suite après une injection ou à la fin de la série), soit plusieurs semaines après la fin de cette série, de la huitième à la douzième semaine pour MILIAN (*ictère tardif*, d'origine souvent méconnue, intéressant, car il est précédé d'une longue phase préictérique discrète (EMERY et MORIN, 1921).

Son apparition se fait aussi bien à la période précoce de la syphilis qu'à sa période tardive et aussi souvent chez les malades à Bordet-Wassermann positif qu'à Bordet-Wassermann négatif.

De pathogénie très discutée et probablement variable, ils sont :

Pour JEANSELME : d'origine toxique;

Pour MILIAN : ce sont des hépatorécidives;

Pour RAVAUT : ils sont dûs à l'action de l'arsenic sur un foie déjà atteint par la syphilis;

Pour SÉZARY : il s'agit d'un ictère catarrhal banal dont le germe inconnu subit une exaltation du fait de l'introduction de l'arsenic dans l'organisme.

(L'ictère grave, précoce [d'emblée grave ou succédant à un ictère bénin précoce] serait, pour LAZERAT, un ictère arsenical.) Ces ictères guérissent spontanément si l'on suspend le traitement arsenical. « La plupart des cas mortels qui ont été publiés en France sont ceux où le traitement arsenical a été poursuivi » (SÉZARY). Il semble cependant qu'en poursuivant le traitement, ils guérissent encore plus fréquemment (sauf les cas cités précédemment).

Les *signes d'insuffisance hépatique* sont moins fréquents et en rapport avec les états pathologiques antérieurs du foie.

b) Les *accidents rénaux* dûs au traitement arsénobenzolique sont rares. Chez les sujets normaux, ils sont l'exception. Le 914 ne semble pas entraîner l'augmentation de l'azotémie (thèse de LEFÈVRE).

D'autre part, l'albuminurie, quoique très rarement constatée, a déjà pu cependant être observée : soit comme albuminurie isolée apparaissant sans néphrite avérée concomitante, et se reproduisant à chaque reprise du traitement arsenical (ce qui peut obliger à choisir une autre médication); soit préexistante et augmentant d'injection en injection, annonçant une néphrite arsenicale (azotémie anormale annonçant l'urémie : SICARD préconise sa recherche systématique à la fin d'un traitement intensif ou dans les cas où il y a des signes d'intolérance). Les cas graves sont l'exception.

c) Les *accidents nerveux*. — En dehors des accidents précoces : crises convulsives de l'apoplexie séreuse ou encéphalopathie arsenicale, décrits plus haut, il y a lieu de signaler des accidents toxiques tardifs : *névralgies et névrites* qu'on observe après une ou plusieurs séries d'un traitement intensif ou prolongé.

La distinction en est délicate avec les neuro-récidives qui guériraient, elles, par le traitement. La pathogénie toxique de ces accidents est encore discutée.

Chez les malades traités d'une façon trop intensive ou trop prolongée, on peut voir survenir une névrite, généralement sensitive, qui atteint le plus souvent les nerfs des membres inférieurs ou bien le cubital.

Le malade éprouve des fourmillements douloureux très pénibles et l'examen clinique révèle une abolition des réflexes tendineux, principalement des achilléens. Le diagnostic avec le tabès peut être difficile.

Mais il faut bien connaître que ces troubles s'amendent, quoique très lentement, après cessation complète du traitement arsenical. Les douleurs peuvent persister longtemps, les réflexes tendineux ne réapparaissent que tardivement. On peut voir des formes frustes seulement traduites cliniquement par l'aréflexie achilléenne.

RABUT et MOUZON ont publié récemment (1932) l'intéressante observation d'un syndrome syringomyélique, avec thermo-analgésie complète, précoce, limitée dans sa topographie, avec conservation de la sensibilité tactile et profonde, et avec prédominance des troubles paralytiques sur l'altération des réflexes et apparition tardive du Babinski. Il s'agissait d'une *myélite toxique* compliquée de phénomènes de vaso-dilatation et d'hémorragie caractérisant l'arsénobenzène, et qui a guéri spontanément sans traitement antisyphilitique. On conçoit l'importance, dans ces cas, de la cessation du traitement.

Elle est plus urgente encore dans les cas de *névrite optique* qui peuvent survenir au cours d'un traitement par des doses trop élevées d'arsenic (surtout pentavalent).

## II. — Les accidents non toxiques.

On peut les ranger en trois catégories :

1° Réactions de conflit thérapeutique, dites : Réactions d'HERXHEIMER;

2° Actions « biotropiques » de MILIAN;

3° Les syphilirécidives.

## I. — RÉACTION D'HERXHEIMER

« L'organisme ressent le contre-coup de la lutte entre le tréponème et l'arsenic; quand les tréponèmes diminuent et succombent, les réactions diminuent et s'épuisent. » (MILIAN.)

Ces réactions sont certainement plus nombreuses qu'on ne pense. S'il s'agit réellement d'un conflit thérapeutique, on conçoit qu'il faille non pas arrêter, mais renforcer le traitement. Ces accidents, assez fréquents, restent généralement bénins, quoique souvent bruyants. Ils se traduisent cliniquement par :

a) Des *réactions locales* : 1° Au niveau des surfaces *cutanéomuqueuses* : turgescence du chancre en cas de syphilis primaire, extension des lésions de syphilis secondaire et syphilis tertiaire;

2° Les *signes viscéraux* sont d'appréciation plus délicate. Ce sont des phénomènes fonctionnels qu'on a tendance à rattacher à l'intoxication et qui n'apparaîtraient pas chez des sujets sains. On observe : un réveil des douleurs fulgurantes chez un tabétique, de l'agitation chez un paralytique général; des signes nerveux : céphalées, paralysie faciale, une surdité passagère, ou d'autres signes viscéraux tels que : une albuminurie passagère, de l'arythmie, un ictère, des troubles hépatiques, etc.

b) Des *réactions générales*, surtout des accès fébriles rappelant les accès palustres.

Elles se produisent même sans réactions locales et sont surtout violentes dans les syphilis sans traitement ou non traitées depuis longtemps et virulentes.

La fièvre se manifeste après l'injection, avec céphalée, vomissements; elle peut se poursuivre, ou tomber et reprendre les jours suivants, s'accompagnant d'un état général mauvais avec anorexie, dysphagie, douleurs gastriques, troubles intestinaux et parfois d'un érythème précoce. Tout rentre dans l'ordre au bout de quelques jours.

Ces accidents précoces sont fréquents, et quoique habituellement bénins, ils peuvent revêtir une intensité alarmante.

Leur traitement est celui des accidents graves.

## II. — ACTIONS BIOTROPIQUES

L'injection arsenicale réveille le microbisme latent (MILIAN). Beaucoup d'accidents de l'arsénothérapie relèvent de cette action biotropique.

C'est ainsi que l'on observe chez les *paludéens* des accès palustres, qui se répètent à chaque injection; accès qui font penser à une intoxication et qui peuvent s'aggraver. L'augmentation de la rate et l'examen du sang feront faire le diagnostic et instituer un traitement par la quinine qui permettra de poursuivre le traitement arsenical sans incidents.

De même pour les *maladies microbiennes* :

Souvent, à l'occasion d'une cure arsenicale, apparaissent une angine, une bronchite, une poussée d'urticaire, un réveil d'infection staphylococcique (poussée de furoncles) ou streptococcique (réveil d'érysipèle).

De même encore pour les maladies à virus invisible tels qu'herpès ou zona, et pour les maladies de microbes inconnus : lichen plan, pityriasis rosé de GIBERT, psoriasis, érythèmes précoces de la première semaine en particulier.

### *Les érythèmes du neuvième jour :*

Ces érythèmes biotropiques se développent d'une manière générale le neuvième jour après la première injection arsenicale, en pratique du huitième au dixième jour. La date d'apparition est fonction du temps, non de la dose du médicament, ni du nombre d'injections; aussi, les voit-on souvent apparaître après la deuxième injection.

Ils se présentent le plus souvent sous l'aspect d'érythèmes scarlatiniformes, mais aussi morbilliformes, rubéoliformes, ortiés ou urticariens, après une incubation fixe de neuf jours.

On trouve presque constamment au début, si on la recherche, une angine érythémateuse qui a précédé l'éruption de deux à trois jours et a accompagné le début de la fièvre.

C'est donc une véritable pyrexie qui commence par un foyer amygdalien et qui, comme une scarlatine véritable, débute par

un point pour envahir secondairement le reste de l'organisme.

La symptomatologie des érythèmes scarlatiniformes rappelle celle de la scarlatine : invasion brusque, la température monte à 40°. Il y a également de la céphalée, des vomissements. On a signalé, en outre, des douleurs articulaires.

De même, l'évolution des érythèmes morbilliformes, rubéoliformes, urticariens rappelle beaucoup celle de la rougeole, de la rubéole, de l'urticaire.

Mais ces érythèmes ne sont pas contagieux, malgré le caractère épidémique qu'ils ont pu prendre parfois.

Ils peuvent récidiver.

Leur évolution est en général bénigne. Elle dure quelques jours. Elle est plus brève pour l'éruption morbilliforme que pour la scarlatiniforme.

Le diagnostic de ces deux premiers ordres d'accidents est parfois délicat. Il est important en raison de la sanction thérapeutique qu'il impose. Bien souvent, c'est la continuation prudente du traitement qui fera la conclusion.

### III. — ARSÉNORÉCIDIVES

Trois à six semaines après la dernière injection de 914, on note parfois des accidents variés, surtout nerveux : paralysie faciale, troubles de la vue et de l'audition, paralysie des nerfs moteurs de l'œil, hémiplegie, etc.

Mais ces accidents peuvent survenir plus tôt (vingt jours) ou même beaucoup plus tard : trois, quatre et même cinq mois après la cure. Leur début est plus souvent progressif, rarement brusque, par des prodromes : céphalées, abattement, douleurs fugaces, insomnies, légers troubles intellectuels.

Ces neuro-récidives sont très variées dans leurs symptômes : on note des *méningorécidives* donnant lieu à des signes variant de la céphalée isolée à un syndrome méningé plus ou moins complet avec : céphalée, vomissements, constipation, fièvre, troubles du pouls pouvant faire craindre une méningite tuberculeuse. La ponction lombaire pratiquée montre un liquide souvent hyper-

tendu, riche en albumine et en éléments figurés (mono et polynucléaires).

Elles peuvent se compliquer :

- a) D'*encéphalite*, donnant lieu alors à un ictus, une paralysie;
- b) Ou d'*artérite*, donnant une hémiplégie.

Ces faits sont rares.

Plus fréquents sont les troubles des organes des sens :

Les *troubles auriculaires* : sifflements, bourdonnements, hypoacousie pouvant aller jusqu'à la surdité complète labyrinthique:

Les *troubles oculaires* : diplopie, affaiblissement de la vue allant jusqu'à la cécité (avec œdème de la papille à l'ophtalmoscope), névrite optique uni ou bilatérale;

Les *parésies* ou *paralysies* des autres nerfs craniens; III<sup>e</sup>, IV<sup>e</sup>, V<sup>e</sup>, VI<sup>e</sup>, IX<sup>e</sup>, rarement X<sup>e</sup>, paires, isolées ou associées;

Les *polynévrites*, les paralysies des nerfs périphériques;

Les *myélites*, enfin, de types divers, en particulier : paralysie ascendante de LANDRY (cas de ALZHEIMER et LEVANDOWSKY, survenu dix-sept jours après la vingt-et-unième injection de 606, ayant amené la mort en dix-sept jours).

L'évolution de tels accidents est variable. On a beaucoup discuté sur leur nature, pour les uns toxiques, pour les autres syphilitiques. Pour M. MILIAN, elles guériraient par le traitement arsenical poursuivi, ce qui trancherait la discussion.

On note également des :

*Dermatorécidives* : plaques muqueuses, syphilides apparaissant dans les mêmes conditions;

Des *hépatorécidives* : (MILIAN) ictère de la deuxième à la quatrième semaine après la fin de la cure, qui ont la même physiologie que les ictères syphilitiques (peu de signes fonctionnels, gros foie sensible, grosse rate, apyrexie), apparaissent sans signes d'intolérance à l'arsenic, et s'accompagnent d'autres signes de syphilis.

Pour MILIAN, 95 p. 100 des ictères tardifs dits thérapeutiques sont bien syphilitiques : dans les autres cas, il y a coïncidence pathologique. Quand les ictères sont thérapeutiques, c'est pendant la cure, non après, et il y a des signes d'intoxication arsenicale.

On conçoit tout l'intérêt pratique de trancher ce débat pathogénique, puisque c'est de là que dépend l'action thérapeutique. Les tendances actuelles portent à considérer ces accidents comme faisant partie d'un syndrome de résistance à la thérapeutique arsénobenzolique, dont ils ne seraient qu'un degré.

---

## PATHOGÉNIES DES ACCIDENTS DES ARSÉNOBENZÈNES

---

### RAPPEL HISTORIQUE

Malgré les améliorations de la fabrication du 606, malgré la découverte du 914, les accidents de la thérapeutique arsénobenzolique s'accumulaient. Aussi, au début de leur emploi, tous les accidents étaient-ils rapportés à leur toxicité. Sur l'origine réelle des accidents régnait une extrême confusion.

Ce n'est que peu à peu que se sont classées les observations.

Le 606 et le 914 en France, le salvarsan et le néosalvarsan en Allemagne étaient incriminés à tout coup.

On invoquait même, comme cause de ces troubles, les impuretés de l'eau distillée employée comme solvant, et on préconisait alors l'emploi d'eau distillée dans des appareils non solubles, préparée extemporanément.

Les traces de plomb contenues dans le verre des appareils servant à la préparation subissaient la même suspicion.

Ces théories plus ou moins fantaisistes tombèrent peu à peu pour faire place à deux pathogénies plus intéressantes :

L'intoxication;

L'anaphylaxie.

L'intoxication recueillit de nombreux suffrages. Ses partisans attribuaient les accidents :

Soit à l'accumulation des doses (HUDELO, MONTLAUR, NATHAN, ZIELER);

Soit à des lésions viscérales, latentes, préexistantes :

Des surrénales (SERGENT);

Des organes d'élimination, du rein (JEANSELME, LACAPÈRE);

Soit à une insuffisance des fonctions hépatiques (GLOMBITZA, HOFFMANN);

Soit encore à une insuffisance de l'élimination cutanée (GOUBEAU).

L'*anaphylaxie*, avec la théorie de RICHET, adoptée dès 1911, par RAVAUT et WEISSENBACH, puis par un certain nombre d'auteurs, comme WECKSELMANN, SWIFT, DANYSZ, s'élargit avec la colloïdo-clasie de WIDAL.

C'est en 1917 que M. MILIAN, insistant sur la variété des pathogénies de ces accidents si divers, prouva l'origine tantôt infectieuse, tantôt toxique des érythèmes arsénobenzoliques. En 1920, les thèses de BOUTELIER et de DEBON se rallient, au contraire, à la théorie toxique. « Personne aujourd'hui ne conteste plus que les accidents consécutifs aux arsénos sont avant tout la manifestation d'une intoxication », écrit DEBON. Mais MILIAN, poursuivant ses travaux, accumula jusqu'en 1929 des faits prouvant la variété des pathogénies : infectieuses, toxiques, auxquels il ajoutait le *Biotropisme*.

Actuellement, un autre fait viendrait expliquer quelques accidents : c'est l'*arsénorésistance*, dont les arsénorécidives ne seraient qu'un échelon.

## I. — THÉORIE ANAPHYLACTIQUE

Cette théorie joue surtout pour les accidents tels que : crise nitritoïde, apoplexie séreuse, érythrodermie.

RAVAUT et WEISSENBACH, les premiers, en 1911, ont fait le rapprochement entre ces accidents à début brusque et de tableau clinique impressionnant, et le choc anaphylactique.

WECKSELMANN et IWACHENZOW faisaient, en 1912, les mêmes constatations pour les éruptions du salvarsan. A ce moment, contre ces hypothèses, l'on objectait que l'anaphylaxie ne se produit qu'avec des colloïdes ou des albuminoïdes.

Mais BESREDKA et surtout DANYSZ (1912) ont conclu de leurs travaux que « les arsénobenzènes possèdent toutes les propriétés physiologiques des albuminoïdes et provoquent dans l'organisme

les mêmes réactions que les antigènes protéiques. C'est ainsi que les arsénobenzènes injectés dans les veines à certaines doses ne donnent aucune réaction apparente à la première injection et provoquent une crise anaphylactique à la deuxième ».

*S'agit-il d'une anaphylaxie vraie aux arsénobenzènes ?*

Pour NATHAN et ZIELER, il s'agissait d'une *idiosyncrasie*; mais l'idiosyncrasie, sensibilité innée, se manifesterait dès la première injection.

Pour STOCKES et CATHCART, il y a instabilité allergique.

Quoi qu'il en soit, s'il s'agit réellement d'anaphylaxie, on doit pouvoir mettre en évidence les signes caractéristiques des accidents anaphylactiques :

- a) Intradermoréaction positive;
- b) Présence de précipitines dans le sang des sujets qui font ces accidents;
- c) Reproduction de l'anaphylaxie à l'arsénobenzol chez l'animal;
- d) Transmission de l'anaphylaxie passive à l'animal et à l'homme.

a) Chez tous les sujets ayant eu une érythrodermie arsénobenzolique, on peut obtenir une intradermoréaction positive en injectant dans le derme 1/10<sup>e</sup> d'une solution de 914 au 1/100<sup>e</sup>.

Cette sensibilité cutanée persiste des années.

L'intradermoréaction ne précède pas l'érythrodermie, ne permet pas de la prévoir. Elle permet seulement un diagnostic rétrospectif.

*Signification de l'intradermoréaction positive :* Pour MILIAN et GARNIER, il s'agirait d'une intolérance cutanée localisée. L'érythrodermie est une intoxication chronique due à l'arsénobenzène. Une fois réalisée, elle va laisser l'organisme intolérant à toute dose même infime; la peau et le système sympathique restent à jamais intolérants. Il n'y a pas d'intervention d'un facteur humoral. C'est le derme qui réagit pour son propre compte. RAVAUT, au contraire, y verrait une preuve en faveur de l'origine anaphylactique de ces accidents.

*b) Recherche des précipitines :*

L'existence de précipitines dans le sérum est un phénomène banal. Tout sérum humain, non chauffé à 55°, précipite quand il est mis en présence d'une solution de 914, à condition que ce sérum soit en quantité suffisante.

Il n'y a donc pas possibilité de prouver l'existence de précipitines anti-arsénobenzoliques.

*c) Transmission de l'anaphylaxie à l'animal :*

FLANDIN et TZANCK ont eu des résultats positifs par la voie intracardiaque chez le cobaye.

*d) Transmission de l'anaphylaxie passive à l'animal :*

Pour WIDAL était le seul critère de l'origine anaphylactique. Négative pour HOFFMANN et BOUTELIER, elle fut positive dans deux observations de RAYNAUD, GATÉ et THIERS.

Les expériences de GARNIER restèrent négatives.

*e) La transmission de l'anaphylaxie passive à l'homme, essayée par GARNIER et MILIAN, donna des résultats négatifs.*

Pour M. MILIAN, l'ensemble de ces faits n'est pas en faveur de l'origine anaphylactique des accidents.

Pour GATÉ, THIERS et CUILLERET, la pathogénie de ces accidents est plus complexe. Leur caractère précoce ou tardif ne permet pas de différencier à coup sûr la sensibilisation de l'intoxication; leur étiologie et leur aspect clinique ont plus de valeur. Mais on a tort d'opposer : accidents par sensibilisation et accidents par intoxication. Ils sont différents de natures, mais peuvent coexister chez le même malade : par exemple « il est difficile de ne pas admettre la nature toxique des érythrodermies apparues tardivement; mais le fait que les malades deviennent intolérants aux doses même les plus minimales du médicament déclenchant et les réactions de laboratoires positives, montrent que l'intoxication se complique de sensibilisation ».

## II. — THÉORIE TOXIQUE

Le mécanisme de ces accidents est complexe.

On a invoqué l'action nocive de l'*arsénoxyde*, ou oxyde aminophénol arsénoxyde, inévitable dans la préparation des arséno-

benzènes. Mais POMARET a montré que s'il est certainement difficile de s'en débarrasser totalement, il n'en existe dans les produits commerciaux que de très petites doses; qu'il n'est pas, d'autre part, facteur de choc, étant un hypertenseur. Sa toxicité propre joue peu étant donnée sa très faible quantité. Trois facteurs semblent jouer plutôt dans cette pathogénie :

a) Pour POMARET, il s'agit d'un phénomène physique de *choc acide* attribuable à la fonction *phénol* des arsénos;

b) Le choc acide est d'autant plus grave que l'organisme est *hypocalcine* et que la *diminution de la réserve alcaline* est accentuée;

c) Il y a production de *floculats intravasculaires* dans les capillaires (DANYSZ, Académie des Sciences, novembre 1916).

Le floculat incriminé (résultant de la formation dans le plasma sanguin des malades, au contact de l'arsénobenzol injecté, de précipités insolubles) est un complexe protéinoarsénophénolique qui déclenche, par sa formation, une perturbation d'ordre physique : colloïdoclasie, crise hémoclasique, par un phénomène analogue au choc barytique de Lumière.

Si les précipités se redissolvent à la faveur de certaines bases, dérivées des acides aminés, les accidents (en général précoces : quelques minutes ou quelques heures après l'injection) prennent fin rapidement. Si, au contraire, la quantité des produits contenus dans le plasma est telle que les précipités réalisés ne peuvent plus se dissoudre, les accidents se prolongent plusieurs jours en s'aggravant pour aboutir aux crises épileptiformes et au coma mortel.

Pour MILIAN, qui rejette la théorie anaphylactique, il faudrait incriminer les lésions hépatiques ou rénales, mais surtout les lésions du *système endocrino-sympathique* préexistantes aggravées par les arsénobenzènes. Si l'intolérance est brusque, aiguë, transitoire, il y a crise nitritoïde. Si l'intolérance est prolongée, chronique, il y a érythrodermie (qui ne serait pour MILIAN qu'une crise nitritoïde chronique).

### III. — Le BIOTROPISME.

« Au cours d'une cure médicamenteuse, on voit survenir fréquemment des accidents variés à l'occasion de l'administration d'un médicament spécifique. Classiquement, ces accidents sont dits toxiques; en réalité, ils sont souvent biotropiques, c'est-à-dire qu'ils éveillent la virulence d'un microbe latent de l'organisme. »

De là relèvent de nombreux accidents survenant au cours du traitement arsenical, tels que : les reviviscences de furonculose, les poussées d'érysipèle, les herpès, zéonas, lichen plans, pityriasis rosés de GIBERT. Il y a également un biotropisme palustre. Enfin, cette pathogénie peut s'appliquer à la plupart des érythèmes arsenicaux de la première semaine, en particulier aux « érythèmes du neuvième jour ».

C'est à M. MILIAN que revient le mérite d'avoir insisté sur ces faits; l'injection arsenicale réveille souvent une infection latente.

Cette pathogénie peut s'appliquer à la plupart des érythèmes arsenicaux de la première semaine (érythèmes du neuvième jour) qu'il faut, en effet, distinguer des érythèmes tardifs (fin des cures) qui, de l'avis de tous, sont des accidents toxiques.

D'après M. MILIAN, tous ces érythèmes sont d'origine toxi-infectieuse et déclenchés par l'arsenic; on peut continuer la cure arsenicale puisqu'ils ne sont pas toxiques.

Pour le Professeur GOUGEROT, cette pathogénie est exacte dans la plupart des cas, mais il existe des érythèmes précoces toxiques, non toxi-infectieux; et il faut distinguer trois sortes d'érythèmes au cours des cures arsenicales :

1° Erythèmes précoces toxiques des premiers jours qui contre-indiquent la poursuite du traitement;

2° Erythèmes infectieux (MILIAN) du septième au dixième jour, qui permettent de continuer le traitement;

3° Erythèmes tardifs arsenicaux qui doivent faire arrêter tout traitement par l'arsenic.

Le diagnostic des deux premiers est fort difficile; la précocité (deuxième, troisième jour), le prurit pourraient être en faveur des érythèmes toxiques précoces. Il est dangereux dans ces cas de poursuivre le traitement arsenical, car on a pu voir apparaître, après sédation du premier érythème, une érythrodermie arsenicale grave.

#### IV. — ARSÉNORÉCIDIVES ET ARSÉNORÉSISTANCE

L'arsénorésistance fut signalée dès les débuts mêmes de la thérapie arsenicale. Actuellement, elle semble en croissance.

Selon NICOLAS, LACASSAGNE et FROMENT : tous les degrés peuvent exister :

1° Les *arsénorécidives* en sont une forme larvée, fréquente; « le novar suffit juste à maintenir le malade sans lésions visibles, pendant quelque temps, mais n'empêche pas l'affection de se manifester peu après par des poussées offensives » (LOUSTE);

2° L'*arsénorésistance caractérisée*. — L'accident pour lequel vient le malade n'est pas modifié par le traitement; parfois même, de nouvelles lésions apparaissent alors que le sujet a déjà reçu une dose importante de médicament;

3° L'*arsénoréactivation*. — Chaque injection arsenicale semble donner un coup de fouet à la lésion.

Dans la genèse de cette arsénorésistance, il faut incriminer : Soit le terrain (l'organisme), soit le germe (le tréponème).

Il est, en effet, des syphilis plurirésistantes.

D'autre part, il est des cas où la syphilis du conjoint est également arsénorésistante.

Cette arsénorésistance semble bien avoir augmenté de fréquence et l'on peut se demander s'il n'y a pas eu une sorte de « mithridatisation du tréponème ».

---

## LES MORTS AU COURS DE L'ARSÉNOTHÉRAPIE

---

Les cas de mort par les arsénobenzènes publiés jusqu'en 1911 dépassaient la cinquantaine. Ils se sont ensuite rapidement multipliés, malgré les perfectionnements apportés à la fabrication des produits et à la technique.

En 1913, en effet, BURNIER publiait dans les *Annales de Vénérologie*, vingt-trois nouveaux cas de mort en six mois.

La même année, MISKDJIAN, dans sa thèse, réunissait cent soixante-quatre cas, dont quatre-vingt-quatorze reconnus valables par EHRLICH.

Puis MENTBERGER portait à deux cent soixante-quatorze chez l'adulte, à trente chez l'enfant, le nombre de ces cas malheureux. Sur ces deux cent soixante-quatorze cas, les partisans du 606 (A. SCHMITT, par exemple) en retenaient cent soixante-douze de valables (1913).

La mort peut survenir à la première injection, ainsi que dans les cas publiés par BEURMANN, OLTRAMARE, PEUGNIEZ, CARAVEN, QUEYRAT chez des sujets non tarés, ou sans tares apparentes, avec des doses de 0 gr. 50, 0 gr. 60 et des doses plus faibles 0 gr. 40 et même 0 gr. 30 de 606 (deux cas rapportés par GAUCHER, un cas de BALZER).

Elle peut même survenir à la deuxième injection, chez des individus sans tares, et alors que la première injection avait été bien supportée (cas de FISCHER, de RAVAUT), ce qui faisait dire à GAUCHER que de tels faits montraient à quel point « le médicament était traître ».

D'autre part, les morts ne se produisaient pas seulement après les injections intraveineuses, mais aussi après les injections

intramusculaires et sous-cutanées, qu'on pensait moins dangereuses (cas de WESTPHAL, de SIETHOF, de WILLIGE, de JACQUET, de RAVAUT, etc.).

Le 914, comme le 606, a des morts à se reprocher, même avec les petites doses et chez des individus jeunes ne présentant aucune tare organique (cas de JOLTRAIN).

La statistique de JAMIN, comme nous l'avons vu, montrait que ces morts se produisaient le plus fréquemment à la première injection, puis à la deuxième, mais on en a vu aussi à la cinquième, sixième, huitième (cas de COURTOIS-SUFFIT déjà cité) et même à la vingt-troisième injection.

De nombreux cas publiés depuis, et dont nous avons cité quelques-uns au cours de ce travail, sont venus augmenter ces listes désastreuses, sans éclairer beaucoup la pathogénie de ces faits.

Si quelques-unes de ces morts ont pu être imputées à des fautes de technique ou à une erreur ou une négligence du médecin, combien en est-il qui sont survenues inopinément, au cours d'une technique jugée bonne jusqu'alors. Au point que NICOLAS et MOUTOT concluaient, quoique partisans convaincus de l'arsénothérapie : « Il faut savoir que l'on reste toujours à la merci d'un accident grave que rien ne faisait prévoir. »

On a donc cherché à se rendre compte du mécanisme de ces accidents mortels. LEREDDE a émis l'idée d'une « dose critique » au-dessus de laquelle apparaissent des réactions brutales et imprévues.

Pour GAUCHER, MILIAN, etc., il semble qu'il s'agisse d'intoxication arsenicale. D'après les recherches expérimentales de MOREL et MOURIQUAND, « il semble que ces accidents se produisent seulement quand l'élimination urinaire de l'arsenic ne se fait pas. Le sujet meurt alors par intoxication arsenicale, avec un hépatotropisme considérable, un neurotropisme généralement nul. Les lésions rénales antérieures semblent favoriser cette rétention ».

Quoi qu'il en soit, il est inquiétant de penser que l'institution d'un traitement autre que l'arsénothérapie, aurait pu éviter la

mort. Il y a là pour le praticien une question de conscience vraiment angoissante.

Si l'on n'a pu encore prévoir cette idiosyncrasie ou cette intolérance subite du malade au médicament (échec des espérances fondées sur la cuti ou l'intradermoréaction), on a multiplié par contre les méthodes permettant d'éviter, de prévenir ou de guérir ces accidents.

---

## MOYENS MIS EN ŒUVRE POUR DIMINUER LA TOXICITÉ DES ARSÉNOBENZÈNES

---

La gravité de ces accidents arsénobenzoliques, leur fréquence relativement grande, ont suscité l'essai d'une série de moyens ayant pour but d'éviter ou de parer à ces accidents.

### I. — THÉRAPEUTIQUE PRÉVENTIVE

Un des éléments essentiels de la prévention des accidents est la surveillance étroite du malade, pendant, après et entre les injections. En effet, l'intolérance au médicament est souvent annoncée par une série de petits signes, qu'une recherche minutieuse pourrait mettre en évidence.

L'examen complet du malade sera donc le premier temps de l'institution d'un traitement par les arsénobenzènes.

L'examen somatique portera sur la valeur fonctionnelle du rein, du foie, du cœur; de la tension artérielle.

Il faut, en effet, se méfier des sujets atteints d'hypotension, ou de lésions rénales ou hépatiques, ou encore de troubles glandulaires : les basedowiens, les dysthyroïdiens, les insuffisants surrénaux font, plus facilement que d'autres, des accidents. De même les asthmatiques, les polysensibilisés, les intolérants aux médicaments et tous les sujets présentant des signes de la diathèse colloïdoclasique de WIDAL.

Enfin, il faut savoir que certains sujets sont parfois particulièrement intolérants aux arsenicaux, qui sont atteints d'une hépatite latente (goutteux, obèses, alcooliques). Il faut la rechercher et la traiter. L'opothérapie hépatique, surtout les extraits aqueux, seront fort précieux pour lutter contre elle. (P. BLUM, *Sciences et Thérapeutique*, 1<sup>er</sup> janvier 1933.)

La recherche du *réflexe oculo-cardiaque*, préconisée par JUSTER, décélèrerait les sujets très vagotoniques qui, plus que d'autres,

seraient capables de faire des crises nitritoïdes. Chez de tels sujets, un traitement préventif par la belladone (à raison, par exemple, de trois pilules de Trousseau par jour) et par l'adrénaline pourrait être institué avec profit.

L'*examen du sang* par la recherche du temps de saignement et du temps de coagulation, de la rétractilité du caillot, mettra en évidence les dyscrasies sanguines dont l'importance étiologique est maintenant bien connue (travaux de P.-E. WEIL et ISCH-WAHL).

Enfin, la recherche de la *réserve alcaline*, dont le taux abaissé prédispose au choc phénolique acide causé par l'injection d'arsénobenzène (POMARET), peut donner d'utiles indications.

Ce bilan établi, les soins du thérapeute iront à la préparation du malade en vue de l'injection elle-même. Avant toute piqûre, on s'assurera que le malade est à jeun depuis au moins quatre heures, pour les aliments solides, trois heures pour les aliments liquides. Celui-ci ne devra, en outre, absorber de repas que trois heures après l'injection.

POLITZER, dans son traitement intensif de la syphilis (exposé à la Société de Dermatologie et Syphiligraphie, le 12 février 1920), faisait prendre à ses malades, dans la soirée qui précédait le début du traitement (par fortes injections d'emblée), un *purgatif salin*, et autorisait une tasse de thé ou de café deux heures avant l'injection. Il les laissait ensuite six à huit heures encore à jeun, et le repas qui suivait ce jeûne devait être léger.

MOUNEYRAT préconisait une *tasse de café* deux ou trois heures avant l'injection.

Certains auteurs font prendre, pendant les quatre jours qui précèdent l'injection, 4 à 8 grammes de *bicarbonate de soude*.

D'autres prescrivent le *régime déchloruré* pendant quarante huit heures.

Chez les déséquilibrés endocriniens, MILIAN utilise l'action préventive, soit de l'adrénaline (selon un mode d'emploi qui sera indiqué plus loin), soit de l'atropine ou de la belladone :

|                      |   |                                  |
|----------------------|---|----------------------------------|
| Poudre de belladone  | { | à 0,01 cgr. trois fois par jour. |
| Extrait de belladone |   |                                  |

Contre l'*hypocalcalinité de l'organisme*, incriminée dans les accidents de choc, SICARD a suggéré : d'abord l'alcalinisation de la solution de 606, puis l'*alcalinisation préventive* du sujet. Elle est réalisée par l'ingestion de bicarbonate de soude les jours précédant l'injection, ainsi que les jours intercalaires, et l'absorption de deux cuillérées à café de bicarbonate quinze minutes avant l'injection.

Ou encore par l'injection préventive dans les veines de 0.60 à 0,75 centigrammes de carbonate de soude pur, dissous dans 30 à 50 centimètres cubes d'eau salée, immédiatement avant l'injection arsénobenzolique et faite avec la même aiguille, qu'on laisse en place.

Chez les *intolérants aux arsénos*, MILIAN donne :

a) Une heure avant la piqûre : 2 milligrammes d'*adrénaline* par la bouche (40 gouttes dans un verre d'eau, qu'il faut boire lentement, à petites gorgées);

b) Ou en injection, dix minutes avant la piqûre : 1 mgr. 1/2 dans 5 centimètres cubes d'eau salée. On fera les deux tiers, soit 1 milligramme, intramusculaires, et le reste, soit 1/2 milligramme, sous-cutané, en se méfiant de ne pas être dans une veinule.

Comme l'adrénaline est douloureuse ainsi administrée, on fera auparavant une injection de novocaïne au lieu de la piqûre.

On juge si la dose d'adrénaline est suffisante par « la pâleur du visage et du corps », signe important et constant; par l'augmentation de la tension artérielle, par la sensation de fourmillements des extrémités qu'accuse le malade, ainsi qu'un certain degré de tachycardie.

Il est généralement nécessaire d'augmenter ces doses d'adrénaline préventive parallèlement aux doses d'arsénobenzènes.

c) Enfin, on peut également employer l'adrénaline préventive par la voie intraveineuse, à la dose d'un quart de milligramme injecté en même temps que le novar; mais il faut alors se servir d'une très grande dilution et pousser l'injection très lentement sous peine de réactions très violentes et dangereuses du système

cardio-vasculaire. Il faut interrompre, au besoin, l'injection si les symptômes sont trop marqués : leuco-réaction traduite par la pâleur du visage, un tremblement généralisé, qui cessent avec l'injection ou disparaissent une minute après.

Il faut se méfier de leur augmentation qui est très rapide et brutale; leur régression se fait également brusquement.

M. MILIAN réserve l'adrénaline aux intolérants reconnus, car son administration systématique empêche l'apparition des petits signes d'intolérance si importants à étudier pour la graduation des doses arsenicales.

C'est chez ces mêmes sujets intolérants qu'on utilisera les *médications dites antichoc*, telles que : éther, huile camphrée, etc., qui peuvent être employées selon les techniques suivantes :

Dix minutes avant la piqûre, faire une injection sous-cutanée de 3 centimètres cubes d'éther;

Ou trente minutes avant, injecter le mélange :

|                      |        |
|----------------------|--------|
| Huile camphrée ..... | 10 cc. |
| Ether .....          | 3 cc.  |

Ou, selon KOPACZEWSKI :

Mélanger à la solution arsénobenzolique, 4 gouttes d'éther;

Ou encore, avec STOKES et BUSMANN :

Vingt minutes avant la piqûre, injecter sous la peau un milligramme d'atropine.

La pathogénie incriminant l'origine anaphylactique des accidents a suscité en outre plusieurs méthodes désensibilisatrices.

1° *Injections vaccinales de DANYSZ.* — On fait, dix à quinze minutes avant la piqûre, une injection intraveineuse de 5 à 10 milligrammes du sel arsenical (en moyenne environ le cinquième ou le centième de la dose qu'on va faire). Malheureusement, cette injection vaccinale paraît échouer dans la grande majorité des cas (LEREDDE);

2° MILIAN, avec la solution de 606 diluée, injectait un centimètre cube, attendait quinze secondes, puis un deuxième centimètre cube, attendait quinze autres secondes et commençait alors seulement l'injection totale;

3° La méthode de la *tachyphylaxie* de ROGER procède par injections par à-coups;

4° FLANDIN et TZANCK ont proposé la technique qui porte le nom d'*exohémophylaxie* : on aspire dans la seringue contenant le novar, du sang, qui se mélange ainsi au médicament. On attend quinze à vingt minutes avant d'injecter à nouveau le contenu de la seringue;

5° La *topophylaxie* de SICARD consiste, elle, à pousser lentement dans la veine une faible dose de sel arsenical dilué, le lien constricteur restant en place et bien serré. Cinq à dix minutes après, on relâche ce lien par à-coups séparés d'une minute. Dix minutes plus tard, on injecte le reste de la dose;

6° EMERY et MORIN utilisaient de très petites doses, rapprochées, progressives, presque subintrantes, pour mettre le sujet en état d'antianaphylaxie.

Ces méthodes variées n'ont guère donné les résultats heureux qu'on en espérait.

D'autres moyens semblent plus efficaces, qui portent sur la nature de l'injection elle-même.

En 1916, DANYSZ approuvait les *grandes dilutions* qui, selon lui, retardaient la formation des précipités curatifs et par là-même diminuaient la gravité des accidents immédiats : a) En prolongeant le temps de l'injection; b) en diminuant la concentration qui accélère la formation des précipités et leur densité.

RICHET, LESNÉ, BRODIN et SAINT-GIRONS diluaient dans 100 à 300 centimètres cubes d'eau salée.

Pour le 914, RAVAUT et DUHOT instituaient la solution aqueuse dans 2 centicubes d'eau bidistillée stérilisée.

DANYSZ indiquait encore de *prolonger la durée de l'injection* et d'injecter en même temps des anesthésiques ou des vaso-constricteurs. Avec le 606 en solution très diluée, au bock, l'injection ne devait pas durer moins de cinq à six minutes.

Pour les solutions concentrées, on se trouve bien de ne pousser l'injection qu'en une à trois minutes.

Enfin, les solutions neutres ou hyperalcalinisées sont rendues moins toxiques quand elles sont préparées en *solutions isotoniques de sucre* (solutions glucosées de FLEISZ) ou de *glycérine*, qui retardent, pour DANYSZ, la formation du précipité curatif.

Le Professeur GOUGEROT conseille l'emploi chez les intolérants d'une dilution de 914 dans 5 centimètres cubes d'une solution aqueuse de glycose à 50 p. 100. Ce sont les *solutions glycosées* de DUHOT qui permettent des injections sous-cutanées et intramusculaires de 914.

Leur préparation est indiquée dans les travaux de BALZER, de BEAUXIS-LAGRAVE de la façon suivante :

« On se procure :

« 1° Du glucose pur cristallisé en plaques (ou à la rigueur : glucose pur en poudre, dont le prix est moins élevé);

« 2° Du Novarsénobenzol Billon ou du Galyl Mouneyrat;

« 3° Du Gaïacol cristallisé officinal du Codex;

« 4° De la Stovaïne Poulenc.

« On prend 125 grammes de glucose pur, 100 grammes d'eau distillée. On met le tout dans une capsule de porcelaine bien propre. On porte sur une balance, on tare, et on fait dissoudre à chaud sur un bec Bunsen, en remuant doucement, pour éviter que le glucose, en adhérant au fond de la capsule, ne se polymérise; ce qui donnerait un soluté coloré (caramel). Le glycose en plaques est plus difficile à dissoudre que le glycose en poudre. En général, quand tout est dissous, le mélange commence à entrer en ébullition à une température de 105° centigrades. On reporte sur la balance et on rétablit le poids primitif avec de l'eau distillée stérilisée. On mélange pendant le refroidissement 2 p. 100 de gaïacol, 1 p. 100 de stovaïne et on verse en flacons stérilisés et bien clos pour conserver.

« Pour procéder à la solution du novar dans le soluté de glucose ainsi préparé, on prend une quantité déterminée, 100 centicubes par exemple. On projette dans cette quantité de liquide le novar en poudre, sitôt sorti de son ampoule, sans le laisser exposé à l'air : soit, pour la quantité prise comme exemple, 10 à 30 gr.

de novar. On fait dissoudre en remuant doucement avec un agitateur. Puis on répartit en ampoules de verre non altérable. »

La préparation reste liquide. Elle doit être jaune pâle ou foncé. Une teinte rougeâtre ou trouble, la présence de gaz, indiqueraient une altération. La durée de conservation est d'au moins douze mois.

On se trouve bien de faire tiédir le solvant à 20° environ (Christian de MORAËS). KOPACZEWSKI préconisait encore une solution aqueuse de saccharose à 20 p. 100.

Plus récemment (1929), M. GOUGEROT proposait l'usage de l'éosinate de césium. Le pouvoir antifloculant de ce sel (trouvé par GIRARD et PEYRE, 1926) dans le plasma sanguin, en fait en arsénothérapie un médicament antichoc intéressant. Son élimination se fait par les émonctoires, mais il convient d'opposer à la rapidité de diffusion du colorant son élimination relativement tardive (huitième heure).

Il est surtout employé pour la prévention de la crise nitritoïde. La protection est remarquable chez les sujets présentant auparavant une ébauche de crise nitritoïde vraie. Cette protection s'étend aux accidents arsenicaux de la première heure : fièvre, vomissements, céphalée. Elle est proportionnelle à la quantité du produit injecté, comme le démontrent certaines observations de GOUGEROT, PEYRE et BERTILLON (*Annales des Maladies Vénériennes*, 1929). Deux jumelles hérédosyphilitiques qui étaient intolérantes toutes deux aux injections de 0,60 de novar additionnées de 7 centimètres cubes d'éosinate, toléraient remarquablement cette dose avec 10 centimètres cubes d'éosinate. D'autre part, un malade qui supportait 0,15 de novar avec de l'éosinate, fut intolérant à cette même dose de novar sans éosinate.

La technique est très simple : elle consiste à dissoudre extemporanément la dose de 914 dans 5 à 20 centimètres cubes de la solution d'éosinate de césium à 10 p. 100, au lieu de la dissoudre dans l'eau distillée simple et à injecter immédiatement cette dissolution dans la veine. Il faut proportionner la quantité d'éosinate à la quantité de novar; pour les doses de début, 5 à 10 centimètres cubes d'éosinate suffisent, car il y a lieu d'écono-

miser l'éosinate dont le prix est élevé. En cas d'insuccès, il faut faire 15 à 20 centimètres cubes sans hésiter et même davantage, le produit étant peu toxique.

Les échecs de cette technique sont exceptionnels pour GOUGEROT et PEYRE. Si l'action n'est pas probante ou insuffisante, c'est dû à l'insuffisance d'éosinate. L'inconvénient est la cherté du produit qu'il est difficile d'obtenir pur. Il suffit d'une impureté pour le rendre toxique, ou d'une imperfection pour le rendre insuffisant. Il semble parfois engendrer des accidents rénaux, auxquels il faudra veiller. En outre, certains malades, qui semblaient bien protégés, paraissent ne plus bénéficier, à la longue, d'une protection parfaite.

Enfin, il ne faut pas oublier le rôle important que joue la technique de la cure arsenicale. A ce point de vue, deux influences se combattent dans l'esprit du médecin :

Agir vite, par de hautes doses, appliquées en peu de temps, et dans ce cas risquer les accidents;

Abaisser les doses, les espacer et agir incomplètement en palliant à cet inconvénient par les doses répétées.

C'est à ce dilemme qu'a cherché à répondre la méthode des doses progressives.

On compte actuellement six techniques principales, avec toutes transitions intermédiaires :

1° *Technique des doses moyennes d'emblée, rapidement croissantes et fortes* (MILIAN), réservée aux cas où il faut frapper fort ou agir rapidement; il est inutile d'ajouter qu'une telle cure doit être particulièrement surveillée;

2° *Technique des doses fortes d'emblée espacées* (EHRlich) ou *rapprochées* (POLITZER). Actuellement très discutée, éviterait des arsénorésistances;

3° *Technique des doses faibles débutantes, puis progressivement croissantes*, pour atteindre des doses fortes plus ou moins rapidement suivant la tolérance (LEREDDE). Cela semble être la technique la plus prudente; c'est la plus employée dans tous les cas où il n'y a pas lieu de lutter de vitesse avec le tréponème.

Sa très grande souplesse permet de l'adapter aux malades les plus fragiles;

4° *Technique des doses faibles espacées bihebdomadaires ou hebdomadaires* pour les malades fragiles ou tarés;

5° *Technique des doses faibles tous les jours ou trihebdomadaires* préconisée par Marcel LABBÉ et GENDRON pour les syphilis viscérales, et réglée par SICARD en neurologie;

6° *Technique des doses fractionnées biquotidiennes.*

Beaucoup de syphiligraphes restent fidèles aux injections fortes et espacées (QUEYRAT, Marcel PINARD, MILIAN, LEREDDE, RAVAUT, etc.), objectant aux petites doses qu'elles ne mettent pas à l'abri des accidents immédiats : crise nitritoïde, et même apoplexie séreuse (cas mortel de MILIAN) et qu'elles donnent plus souvent que les doses espacées des intoxications tardives, telles qu'érythrodermie. Il semble cependant que si ces accidents existent, ils sont extrêmement rares, en tous cas infiniment plus rares qu'avec les hautes doses. On accuse encore ces doses faibles de favoriser la transformation des germes en germes arséno-résistants.

De quelque manière que soit comprise et exécutée l'injection, elle sera suivie d'un repos, au lit au besoin, de trois à quatre heures. Le malade ne prendra d'aliments solides que quatre heures après; il pourra boire un peu plus tôt . du café, de l'eau de Vichy, du lait. Il reprendra ensuite sa vie normale en se surveillant cependant jusqu'au troisième jour, époque des accidents, ainsi que nous l'avons vu. Au besoin, chez les grands intolérants, on prescrirait le lit trois ou quatre jours encore.

Quelle que soit la méthode employée, des accidents peuvent se produire. Il ne faut pas oublier non plus que bien des accidents ont été dûs à des erreurs de doses ou à des négligences. Quoi qu'il en soit, quand un accident apparaît, il faut associer aux méthodes préventives des **méthodes curatives.**

II. — Le **TRAITEMENT DES ACCIDENTS GRAVES** comporte surtout :

L'hyposulfite de soude comme antidote de l'arsenic,

Et l'adrénaline, antidote de l'auto-intoxication.

L'*hyposulfite de soude* est employé par RAVAUT, dans le traitement des érythèmes arsénobenzoliques, à la dose de 2 à 5 gr. par jour par la bouche;

Ou par voie rectale (associé à adrénaline et glycose) en goutte à goutte; et, dans les cas très urgents, en intraveineuse de 10 à 15 centicubes d'une solution à 20 p. 100, tous les jours ou tous les deux jours.

Cette thérapeutique n'a pas toujours été aussi efficace entre les mains d'autres auteurs (BOUTELIER, par exemple).

GARNIER remarqua surtout l'abondante diurèse provoquée par ce médicament qui, pour lui, serait un facteur important de l'amélioration ultérieure.

L'*adrénaline*, qui pourra se faire en injections intramusculaires d'un milligramme répétées deux ou trois fois, de quart d'heure en quart d'heure, sera employée sans hésiter, dans les cas graves et urgents, par la voie intraveineuse, en injections d'un quart de milligramme d'adrénaline diluée dans 25 centimètres cubes de sérum artificiel (MILIAN).

L'action thérapeutique de l'adrénaline est miraculeuse. Cette action est élective sur le système musculaire. En intraveineuse, elle est infiniment plus active qu'en intramusculaire ou *per os*. C'est la voie qu'il faut emprunter dans les cas graves où l'intramusculaire est insuffisante.

Il faut en injecter des doses suffisantes.

MILIAN a publié sur son action une observation, presque d'expérimentation, d'un sujet, insuffisant surrénal, qui, au cours d'une série d'intraveineuses de novar, présenta par deux fois une apoplexie séreuse jugulée par le traitement adrénalinique.

On associera à l'adrénaline les médications par l'*hypophyse*, l'*atropine*.

Récemment, HUFFSCHMIDT (de Mulhouse) a signalé les heureux effets, dans un cas, de l'*extrait splénique*.

On utilisera aussi :

Les injections d'*huile camphrée éthérée* (KOPACZEWSKI);

Les injections intraveineuses de *thiosulfate de soude* (0,45 à 0,90 dissous dans 20 centimètres cubes d'eau tous les deux jours ou tous les jours), de LUMIÈRE, RAVAUT, MAC BRIDE et DENNIE, très vantées par certains auteurs étrangers;

Le *bicarbonate de soude*, selon SICARD, en ingestion ou par voie veineuse;

Le *bromure de codéine* (PETIT).

Enfin, toutes les *médications symptomatiques* utiles seront mises en œuvre : tonicardiaques, diurétiques, laxatifs, saignée, ponction lombaire, transfusion du sang, opothérapie ou auto-hémothérapie, sans oublier les *vaccins* en cas d'accidents dûs au biotropisme microbien.

---

## LES ARSÉNOBENZÈNES TRIVALENTS

### LEURS PERFECTIONNEMENTS DEPUIS LE 606

---

L'amélioration des arsenics trivalents employés, dans leur fabrication et dans leurs propriétés, n'a pas été sans jouer un grand rôle dans la diminution du nombre et de la gravité des accidents des arsénos.

1° Le premier en date : le 606 d'EHRlich-HATA, Salvarsan allemand, Arsénobenzol français, était un dichlorhydrate de dioxy-diamido-arsénobenzol. Il contenait 31,6 p. 100 d'arsenic, était soluble dans l'eau dans laquelle il donnait une solution acide (qu'il fallait alcaliniser). Son emploi était délicat et nécessitait un appareillage compliqué, une technique minutieuse et un temps assez long pour préparer et administrer l'injection.

Ces inconvénients l'ont fait peu à peu abandonner quoique étant, de l'avis de tous, le plus actif des arsénobenzènes.

2° Deux ans après le 606, apparaissait le 914 d'EHRlich-HATA ou Néosalvarsan allemand, Novarsénobenzol français. C'est une combinaison de l'arsénobenzol avec le formaldéhyde sulfoxylate de soude. Il contient 32 p. 100 d'arsenic. L'injection intraveineuse est beaucoup plus facile que celle du 606 : la solution dans l'eau distillée froide se fait rapidement, elle est d'emblée neutre et une petite seringue de 5 centicubes suffit pour faire l'injection.

Quoique contenant un peu plus d'arsenic, le 914 est moins actif que le 606, et doit être utilisé à une dose une fois et demie plus forte que celui-ci. Il reste plus altérable que le 606 et se décompose facilement en corps toxiques au contact de l'air et de la chaleur. Il donnerait une réaction d'HERXHEIMER plus forte que le 606.

« En pratique, le 914 est l'arsénobenzène le plus employé parce qu'il est suffisamment actif et qu'il est le plus commode à injecter. »

3° Le 1116 ou *Galyl*, préparé par MOUNEYRAT, était un tétraoxydiphosphotétraminodiarsénobenzène disodique. Il a été perfectionné et se présente maintenant sous forme de sel sodique directement soluble dans l'eau distillée. Son emploi facile et rapide serait aussi simple que celui du 914. Pour MOUNEYRAT, BEURMANN, TANON, BALZER, il serait supérieur au 606 et au 914; parce que non altérable, ni congestionnant, ni neurotrope et provoquerait ainsi moins d'accidents. En outre, il serait plus actif expérimentalement et cliniquement que 606 et 914, d'après ces auteurs.

Ces deux sels 914 et 1116 en solution glycosée (méthode de BALZER et BEAUXIS-LAGRAVE) peuvent se faire en injections intramusculaires; mais la préparation est compliquée.

4° Le *sulfarsénol* de LEHNOFF-WYLD est venu ensuite, étudié surtout par LÉVY-BING et GERBAY (*Annales des Maladies Vénériennes*, 1919). C'est un sel sodique de l'éther sulfureux acide du monométhylol-amino-arsénophénol. Il contient environ 20 p. 100 d'arsenic, s'emploie en injections intraveineuses concentrées comme le 914, et aussi en injections intramusculaires et sous-cutanées, ce qui facilite l'arsénothérapie et permet parfois au malade de se traiter lui-même.

Tous ces avantages en ont fait un arsénobenzène très utilisé.

Le sulfarsénol et le 914 sont les médicaments classiques, universellement employés.

A ces « *anciens arsenicaux* », sont venus s'ajouter de nouveaux médicaments toujours plus étudiés et dont l'emploi fait courir de moins en moins de risques.

5° KOLLE proposa un sel sodique du 606, le *salvarsan-natrium* ou 1206, qui serait aussi actif que le 606, tout en ayant les commodités d'injection du 914. Ce corps, d'emploi trop récent pour en juger, ne paraît pas avoir eu, en Allemagne, son pays d'origine, le succès qu'il promettait.

6° 102 et néosilber-salvarsan. — Avant la guerre, DANYSZ avait étudié le 102 ou luargol, ou (son sel solique) le *dissodoluargol* en combinant l'argent et l'antimoine avec un arsénobenzène. Dans le même ordre d'idées, KOLLE a étudié le silbersalvarsan et mieux encore, son dérivé, le néosilbersalvarsan qui, d'après les Allemands, devait révolutionner l'arsénothérapie. Cet arsénobenzène argentique contient 22,4 p. 100 d'arsenic et 14 p. 100 d'argent. Il a l'aspect d'une poudre noire, très soluble dans l'eau tiède et s'emploie presque uniquement en injections veineuses, dissous dans 20 à 25 centimètres cubes d'eau bidistillée, en injectant extrêmement lentement. La solution très noire est très caustique et il faut éviter les fusées hors de la veine.

D'après ses partisans, qui sont nombreux, le néosilbersalvarsan est égal au vieux 606, et supérieur aux autres arsénobenzènes. Les résultats expérimentaux le montreraient deux fois plus actif que le 606, trois fois plus que le 914 (KOLLE). Les mêmes résultats cliniques et sérologiques seraient obtenus avec des doses moindres, une toxicité plus faible et une technique plus pratique qu'avec l'altsalvarsan (ou 606).

« Les incidents, rares pour les uns, seraient de règle pour les autres ». On a déjà noté des accidents assez sérieux et surtout quatre cas de mort à son actif (cas de RICKE, HOFFMANN, BEHRING et SCHULZE), bien que le nombre des malades traités ne soit pas encore considérable (ESCHER). Il n'en reste pas moins vrai qu'il s'agit d'une préparation très active, douée d'une grande puissance tréponémicide, donnant des résultats supérieurs aux autres salvarsans. Il mérite donc, par son efficacité, de prendre une place importante dans les médicaments arsenicaux.

7° Le 592-132 ou *éparséno* de POMARET est l'utilisation, après cent trente-deux essais, du 592 d'EHRlich ou base du 606, pour injection intramusculaire, en solution glycosée concentrée. Il contient 40 p. 100 d'arsenic. Il a l'avantage de se transformer facilement *in vivo* en dérivés d'oxydations spirillicides, d'être moins toxique que les arsénobenzènes du type 914, de supprimer les accidents immédiats et de réduire au minimum les accidents

des premiers jours. Il rend de grands services pour les malades intolérants ou fragiles.

8° Enfin, récemment, nous avons eu l'occasion d'étudier un nouveau corps : le *diéthylène-imino-glucyl-arséno-phényl-amine-monométhylène-sulfoxylate de sodium* de E. CHARRON, dont la très faible toxicité, la parfaite tolérance, jointe à une remarquable efficacité, nous a semblé digne d'attirer l'attention.

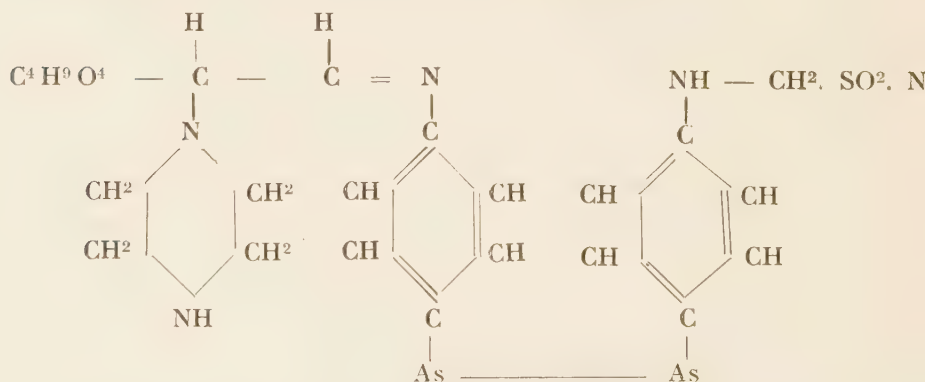
---

DEUXIEME PARTIE

LE DIÉTHYLÈNE-IMINO-GLUCYL-  
ARSÉNOPHÉNYLAMINE-MONOMÉTHYLÈNE-  
SULFOXYLATE DE SODIUM

Ce corps nouveau (1) est un produit organique arsenical déterminé dont la teneur en arsenic est de 22,5 p. 100. Son poids moléculaire est de 664.

C'est un dérivé de l'arsénophénylamine, greffé de deux chaînes latérales inégales, dont la formule asymétrique assure la libération de l'arsenic en deux temps dans l'organisme.



L'intérêt de cette libération successive et non simultanée (comme pour le 914) des éléments arsenicaux dans l'organisme est leur action moins brutale et plus prolongée.

(1) « Triluès » (préparé par les Laboratoires Sféat).

## I. — Etude chimique.

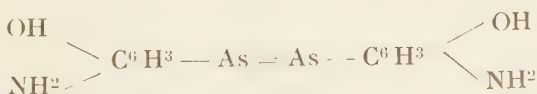
Nous ne saurions mieux faire, pour envisager les propriétés chimiques de ce corps, que de l'étudier comparativement à un arsénobenzène classique du type 914.

### Composition des arsénobenzènes.

Un arsénobenzène du type 914, ou dioxy-amino-arsénobenzol-monométhylène-sulfoxylate de sodium, comprend dans sa formule :

1° Un groupement principal basique, le *diamino-arsénophénol*, corps qui possède deux fonctions *phénol* et deux fonctions *amine* symétriques.

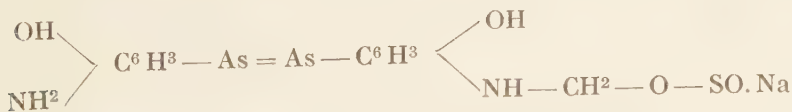
Exemple :



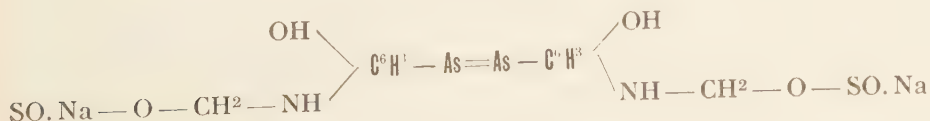
2° Et une chaîne latérale résultant du produit d'addition de l'aldéhyde formique et de l'hydrosulfite de sodium et répondant à la formule :  $\text{CH}^2 - \text{O} - \text{SO Na}$ .

Toutefois, cette explication est purement théorique. En réalité, en effet, le produit désigné sous le nom de dioxy-amino-arsénobenzol-monométhylène sulfoxylate de sodium, comprend :

a) Deux sixièmes environ du *dérivé monométhylénique* envisagé :

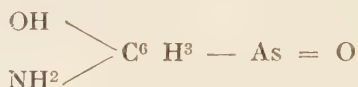


b) Deux autres sixièmes du *dérivé biméthylénique* :

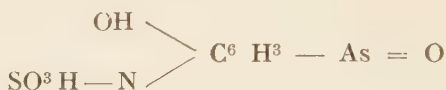


c) Un douzième environ d'*impuretés* représentées par un mélange de substances indifférentes : chlorure de sodium, sulfate de sodium, méthylène sulfoxyate de sodium, méthylène-bisulfite de sodium.

d) Et un douzième au moins de *produits éminemment toxiques*, tels que amino-phénol-arsénoxyde :



et sulfamino-phénol-arsénoxyde :



Etc., etc.

#### Composition du dérivé de l'arsénophénylamine.

Le dérivé de l'arsénophénylamine obtenu et mis en expérimentation par E. CHARRON est, au point de vue chimique, un diéthylène - imino-glucyl-arsénophénylamine-monométhylène-sulfoxyate de sodium; c'est-à-dire qu'il est formé :

1° D'un groupement *arsénophénylamine* :



2° D'une première chaîne latérale *formaldéhyde sulfoxylique* :



3° D'une deuxième chaîne latérale complexe *diéthylène-imino-glucylique* :



Et répond, pour son ensemble, à la formule suivante :



Toutefois, contrairement à ce qui se passe au sujet des arsénobenzènes, la formule théorique correspond ici à la formule pré-

tique, l'arséno-phénylamine s'obtenant constamment identique à elle-même et le produit terminal qui en dérive pouvant être facilement débarrassé des impuretés qui le souillent.

### EXAMEN ANALYTIQUE

Ainsi que l'on peut s'en rendre compte en lisant sa formule, le diéthylène-imino-glucyl-arsénophénylamine - monométhylène-sulfoxyate de sodium, présente un ensemble de particularités qui le différencient nettement des arsénobenzènes :

Il ne possède *pas d'oxhydriles phénoliques*;

Les deux *fonctions aminées* de son noyau organo-arsenical sont *en para*;

Les deux fonctions para-aminées sont bloquées, c'est-à-dire *stabilisées par deux chaînes latérales de composition différente*;

Sa chaîne latérale gauche est formée d'un groupement complexe possédant une *fonction iminée libre*.

### Oxhydriles phénoliques.

Les oxhydriles phénoliques doivent être considérés comme des facteurs constants de toxicité immédiate et tardive :

1° Parce qu'ils favorisent *in vitro*, l'*oxydation profonde* des agrégations arsenicales auxquelles ils appartiennent;

2° Parce qu'ils provoquent *in vivo*, une *floculation intravasculaire* (démontrée par JEANSELME et POMARET) qui se manifeste par des phénomènes de choc (crise nitritoïde, etc.) d'autant plus intenses que la réserve alcaline du sang est moins grande;

3° Parce que les phénolarsénoxydes résultant du dédoublement intra-organique de l'arsénobenzène sont quatre fois plus toxiques pour le kilogramme de matière vivante que les *phénylarsénoxydes* provenant de la décomposition de l'arséno-phénylamine;

4° Parce que l'injection en séries de phénolarsénoxyde à dose thérapeutique détermine chez les animaux d'expérience des érythèmes maculo-papuleux, des éruptions herpétiques, de l'ictère, de l'albuminurie assez fréquemment accompagnée de

néphrite aiguë (œdèmes, cylindrurie, hématurie) et que ces réactions initiales sont *invariablement suivies*, dans un temps plus ou moins court, de névrites, de polynévrites, paralysies des nerfs oculomoteurs, auditif, optique; de méningite latente prouvée par des réactions intenses du liquide céphalo-rachidien et, enfin, par de l'hémiplégie, des congestions viscérales, des convulsions épileptiformes, des hémorragies interstitielles.

Voici d'ailleurs sur l'ensemble de ces faits trois expériences démonstratives :

#### EXPÉRIENCE N° 1 : *Oxydation.*

Des quantités correspondantes d'arsénobenzène et de « Triluès » (appelons ainsi, pour la commodité des explications, le diéthylène-imino-glucyl-arsénophénylamine-monométhylène-sulfoxylate de sodium, par le nom sous lequel il est connu des expérimentateurs) sont traversées pendant trois heures, à la température du laboratoire :

Les premières par un courant d'air atmosphérique soigneusement lavé et filtré;

Les deuxièmes par un courant d'oxygène pur;

Les troisièmes par un courant d'ozone.

#### *Résultats.*

Solutions n° 1. — Le coefficient de toxicité de l'arsénobenzène passe de 1 à 3,5; le coefficient de toxicité du Triluès *ne subit aucune augmentation*.

Solutions n° 2. — Le coefficient de l'arsénobenzène passe de 1 à 9; celui du Triluès passe de 1 à 1,5.

Solutions n° 3. — Le coefficient de l'arsénobenzène passe de 1 à 17; celui du Triluès passe de 1 à 3.

#### EXPÉRIENCE N° 2.

Six lapins en parfait état de santé sont soumis trois fois par semaine à une injection de 0 gr. 005 de phénolarsénoxyde pur par kilo et jusqu'à totalisation de 0 gr. 12.

Les accidents habituels sont enregistrés : frissons, hyperthermie, diarrhée, asthénie, éruption ortiée (un zona fessier), albuminurie, névrites, trouble du liquide céphalo-rachidien, anémie, convulsions, etc.

Deux animaux meurent d'apoplexie séreuse.

L'autopsie des survivants met alors en évidence des atteintes toxiques des viscères, trois congestions rénales graves, une légère hémorragie sous-capsulaire, des lésions dégénératives profondes avec zones de neuronophagie au niveau des nerfs crâniens, facial, trijumeau, etc., des méninges basilaires, des régions bulbo-protubérantielles.

Chez le lapin n° 4, les lésions atteignent même leur maximum d'intensité au niveau du quatrième segment cervical de la moelle (segment correspondant au phrénique).

### EXPÉRIENCE N° 3.

Douze lapins soumis à des injections de phénolarsénoxyde jusqu'à totalisation par kilogramme d'animal de 0 gr. 09 en six semaines, sont laissés au repos pendant un mois, puis inoculés dans la région scrotale à l'aide d'un matériel syphilitique soigneusement approprié.

Inoculations négatives : quatre;

Inoculations semi-positives (évolution lente et guérison spontanée) : trois;

Inoculations positives (lésions atteignant rapidement leur terme de pleine évolution et s'y maintenant de façon normale) : cinq.

Chez les cinq animaux syphilitiques, on observe alors : agitation nocturne, agitation diurne et nocturne, tremblement, incoordination motrice plus ou moins accentuée, convulsions.

Les liquides céphalo-rachidiens sont pathologiques. On note chez le lapin n° 1 : des troubles optiques suivis d'hémiplégie faciale. Chez les lapins n°s 4 et 5 : une paraplégie. Chez le lapin n° 2 : une encéphalite hémorragique. Chez le lapin n° 3 : des accès cloniques, puis un accès épileptiforme violent suivi de mort.

Les lésions nerveuses déterminées par l'action préliminaire du *phénolarsénoxyde* ont donc constitué de véritables foyers d'appel pour le virus tréponémique.

### Fonctions para-aminées.

La création des fonctions aminées *en para* (celle de l'arsénobenzène sont placées *en méta*) a été préférée pour quatre raisons principales :

La *stabilité* de la fonction para-aminée est plus grande que celle de la fonction méta-aminée vis-à-vis des agents d'oxydation ordinaires et organiques;

Son *action désintoxicante* générale apparaît plus profonde;

Le neurotropisme des arsénoxydes aminés en para est 2,35 fois moins élevé que celui des arsénoxydes méta-aminés et 5,10 fois inférieur à celui des arsénoxydes aminés en ortho;

Le phényl-para-amino-arsénoxyde (premier produit de dédoublement par oxydation du « Triluès ») est 1,75 fois moins toxique pour le kilogramme de matière vivante que le phényl-méta-amino-arsénoxyde.

### Chaînes latérales.

Les chaînes latérales formaldéhydes sulfonique ou sulfinique que l'on rencontre à titre d'éléments surajoutés dans les produits organo-arsenicaux du type 914, remplissent un triple but :

Elles entravent le processus d'oxydation général moléculaire par leurs propriétés réductrices;

Elles retardent la destruction des fonctions aminées, du fait de l'union qu'elles contractent avec elles;

Elles conduisent à des produits de solubilité parfaite, tant avec l'amino-arsénophénol (base de l'arsénobenzène) qu'avec l'arsénophényl-amine (base du Triluès).

Leur présence semble donc nécessaire; toutefois (et cet inconvénient seul oppose une limite à leur emploi), elles sont agressives vis-à-vis des tissus et causent facilement des douleurs vives et des indurations locales.

### Chaîne glucyl-diéthylène-iminée.

Ce groupement caractéristique, qui représente la deuxième chaîne latérale, fixée sur la deuxième fonction aminée du diéthylène-imino-glucyl-arsénophénylamine-monométhylène-sulfoxyate de sodium (la première étant bloquée, ainsi qu'on a pu le voir précédemment par une chaîne formaldéhyde sulfinique, identique à celle que l'on utilise dans la chimie des arsénobenzènes), a été mis en œuvre en raison des propriétés suivantes :

Il assure à la molécule arsenicale, à laquelle il est relié, une pénétration méningée 5,40 fois supérieure à celle que détermine par exemple le reste acétamide en ce qui concerne le noyau arsenical de la tryparsamide;

Il atténue le neurotropisme de l'arsenic d'environ 3 à 1 (*action de la fonction imine libre*);

Il supprime le danger de toxicité par altération en augmentant la stabilité chimique (la solution de Triluès en ampoule peut se conserver pendant trois ans au moins sans acquérir de toxicité et sans perdre de son pouvoir pharmacodynamique);

Enfin, en ne libérant que lentement la fonction aminée à laquelle il est uni (la fonction aminée reliée à la chaîne formaldéhyde sulfinique est toujours libérée la première), il réduit les possibilités de désagrégation brutale au minimum et prévient, par conséquent, les phénomènes de choc médicamenteux (1).

---

(1) Ces propriétés ont été confirmées par une étude de M. AUGER, Professeur de chimie analytique à la Sorbonne.

## II. — Etude physiologique.

L'expérimentation sur l'animal du diéthylène-imino-glucyl-arséno-phénylamine-monométhylène-sulfoxyate de sodium a été confiée à M. ROBIN, Professeur à l'Ecole d'Alfort, dont nous reproduisons ci-dessous la très intéressante étude :

« Il nous a paru intéressant de vérifier, par l'expérimentation sur l'animal, si les considérations théoriques qui ont guidé E. CHARRON dans ses recherches sur le diéthylène-imino-glucyl-arséno - phénylamine - monométhylène - sulfoxyate de sodium avaient bien abouti, dans la réalité, à la création d'un corps nouveau moins toxique que le néoarsénobenzène.

« Nous nous sommes proposés de déterminer la dose toxique minima du corps en question, de comparer cette toxicité, dans les mêmes conditions d'expérience, avec celle du néoarsénobenzène, et nous l'avons, enfin, comparée avec celle d'un mélange, en proportions convenables, de 914, de pipérazine et de glucose.

« Nos expériences ont été effectuées sur des lapins mâles, du type commun, pesant pour la plupart plus de 2 kilogrammes (1). Les solutions éprouvées ont été injectées dans la veine marginale de l'oreille, à la température du laboratoire (18°-22°) à raison de 2 cc. 5 au plus, en cinq minutes. Les animaux ont été ensuite soumis à une alimentation mixte (fourrage sec, avoine, luzerne verte, eau à discrétion) et ont été examinés quotidiennement pendant au moins huit jours. Quelques sujets ont été de temps en temps pesés.

### I. — Toxicité du Triluès.

« On a utilisé la solution dite « dose V », dans laquelle 5 cc. contiennent 1 gr. 32 de Triluès (2). Des doses croissantes de

---

(1) Dans nos relations d'expériences, les poids indiqués correspondent au poids brut diminué de 100 grammes, qui représente approximativement la masse alimentaire.

(2) Quelques expériences préliminaires, que nous n'avons pas cru devoir rapporter ici, nous ont montré que la dilution n'exerce aucune influence sur la toxicité.

0 gr. 50, 0 gr. 55, 0 gr. 60, 0 gr. 65, 0 gr. 70, 0 gr. 725, 0 gr. 75 et 0 gr. 80 ont été injectées à des lots de deux à cinq sujets.

« a) 0 gr. 50 par kilogramme. Le 8 juillet :

|       | Poids en kilos. | Doses injectées en gr. |               |
|-------|-----------------|------------------------|---------------|
| N° 21 | 2,455.....      | 1,2275                 | soit 4 cc. 64 |
| — 22  | 2,112.....      | 1,056                  | — 3 cc. 99    |
| — 23  | 1,650.....      | 0,825                  | — 3 cc. 12    |
| — 24  | 1,836.....      | 0,918                  | — 3 cc. 47    |
| — 25  | 2,260.....      | 1,13                   | — 4 cc. 27    |

« Aucun incident au cours de l'injection ou après celle-ci. Dans les jours qui suivent, l'appétit est normal. Pas de troubles digestifs. Le 28 juillet, tous les animaux sont vivants et en bonne santé. Tous ont acquis de l'embonpoint. Le n° 21 pèse 2 kg. 650, le n° 23 pèse 2 kg. 230 (soit près de 600 grammes d'excédent), le n° 24 pèse 2 kg. 350 (500 grammes d'excédent) (1).

« b) 0 gr. 55 par kilogramme. Le 26 juillet :

|       | Poids en kilos. | Doses injectées en gr. |               |
|-------|-----------------|------------------------|---------------|
| N° 59 | 2,372.....      | 1,304                  | soit 4 cc. 93 |
| — 60  | 2,165.....      | 1,190                  | — 4 cc. 50    |
| — 61  | 2,310.....      | 1,207                  | — 4 cc. 57    |
| — 62  | 2,368.....      | 1,302                  | — 4 cc. 03    |

« Suites immédiates normales. Appétit conservé. Le n° 61 a un peu de diarrhée le 28 juillet et est légèrement efflanqué.

« Le 3 août (huitième jour), tous sont vivants, vigoureux et aucun ne paraît s'être amaigri.

« c) 0 gr. 60 par kilogramme. Le 26 juillet :

|       | Poids en kilos. | Doses injectées en gr. |               |
|-------|-----------------|------------------------|---------------|
| N° 63 | 2,267.....      | 1,360                  | soit 5 cc. 15 |
| — 64  | 2,305.....      | 1,383                  | — 5 cc. 23    |
| — 65  | 2,212.....      | 1,327                  | — 5 cc. 02    |
| — 66  | 2,206.....      | 1,323                  | — 5 cc. 01    |

---

(1) A noter, toutefois, qu'ils ont été vraisemblablement plus copieusement nourris au laboratoire qu'avant leur achat.

« Suites normales. Pas de modification de l'appétit. Etat général parfait. Pas de troubles digestifs.

« Le 3 août, tous sont vivants, ont un beau poil et mangent régulièrement. Le n° 65 pèse 2 kg. 225; le n° 66, 2 kg. 200.

« d) 0 gr. 65 par kilogramme. Le 26 juillet :

|       | Poids en kilos. | Doses injectées en gr. |                |
|-------|-----------------|------------------------|----------------|
| N° 68 | 2,404.....      | 1,562                  | soit 5 cc. 974 |
| — 69  | 2,548.....      | 1,656                  | — 6 cc. 27     |
| — 70  | 2,253.....      | 1,464                  | — 5 cc. 54     |
| — 71  | 2,422.....      | 1,574                  | — 5 cc. 96     |

« Pas d'incidents après l'injection. Suites normales. Conservation de l'appétit. Pas de diarrhée.

« Le 3 août, tous les sujets paraissent en bonne santé et vigoureux. Pas d'amaigrissement. Le n° 68 pèse 2 kg. 400; le n° 71, 2 kg. 432.

e) 0 gr. 70 par kilogramme. Le 1<sup>er</sup> août :

|       | Poids en kilos. | Doses injectées en gr. |               |
|-------|-----------------|------------------------|---------------|
| N° 72 | 2,955.....      | 2,068                  | soit 7 cc. 83 |
| — 73  | 2,818.....      | 1,972                  | — 7 cc. 47    |

« Au troisième jour, les deux sujets sont vigoureux, mangent bien et n'ont pas de diarrhée. Le 5 août, le n° 73 ne mange plus et est très efflanqué. Le 6, il est trouvé mort au matin. Le n° 72 résiste, il est vivant et apparemment normal le 10 août.

« f) 0 gr. 725 par kilogramme. Le 1<sup>er</sup> août :

|       | Poids en kilos. | Doses injectées en gr. |               |
|-------|-----------------|------------------------|---------------|
| N° 74 | 2,418.....      | 1,753                  | soit 6 cc. 63 |
| — 75  | 2,245.....      | 1,627                  | — 6 cc. 16    |

« Au troisième jour, état de santé apparemment normal. Le 10 août, les deux sont vivants et vigoureux. Le n° 74 pèse

2 kg. 570; le n° 75, 2 kg. 350. Leur poids s'est donc légèrement accru.

g) 0 gr. 75 par kilogramme. Le 1<sup>er</sup> août :

|       | Poids en kilos. |       | Doses injectées en gr. |                |
|-------|-----------------|-------|------------------------|----------------|
|       | —               |       | —                      |                |
| N° 76 | 2,615.....      | 1,961 |                        | soit 7 cc. 426 |
| — 77  | 2,347.....      | 1,76  |                        | — 6 cc. 66     |

« Au troisième jour, les deux animaux paraissent en parfaite santé. Le 5 août, le n° 76 est trouvé entièrement paralysé et meurt dans l'après-midi. Le n° 77 survit et est absolument normal le 15 août.

« h) 0 gr. 80 par kilogramme. Le 1<sup>er</sup> août :

|       | Poids en kilos. |       | Doses injectées en gr. |                |
|-------|-----------------|-------|------------------------|----------------|
|       | —               |       | —                      |                |
| N° 78 | 2,105.....      | 1,684 |                        | soit 6 cc. 977 |

« Au bout de cinq minutes, agitation, tétanie, convulsions émission d'urine et mort. L'expérience n'est pas continuée.

« Ces faits montrent que, jusqu'à la dose de 0 gr. 65 par kilogramme, le Triluès est parfaitement toléré. Au taux de 0 gr. 50, il paraît stimuler la nutrition de façon extraordinaire, si on en juge par l'accroissement de poids observé trois semaines après l'administration de cette dose.

« Les doses de 0 gr. 70 à 0 gr. 75 n'ont aucune action apparemment fâcheuse dans les trois jours qui suivent leur administration. Mais, à partir du quatrième jour, quelques sujets succombent. Des désordres digestifs peuvent être observés, mais l'intoxication se traduit surtout par des phénomènes nerveux (convulsions, paralysie).

« A la dose de 0 gr. 80, on peut obtenir des accidents toxiques immédiatement après l'injection.

« Indiquons cependant que l'on peut, en opérant avec une très grande lenteur, utiliser des doses notablement plus élevées sans accidents immédiats. Le 26 juillet, un lapin (n° 67) qui pèse 2 kg. 550, reçoit 6 cc. 39 de Triluès, soit 0 gr. 65 par kilogramme.

Par inadvertance, la même quantité lui est à nouveau injectée environ vingt-cinq minutes plus tard. Il a donc reçu au total la dose formidable de 1 gr. 30 par kilogramme. Aucun trouble n'est observé dans les heures qui suivent. L'animal mange normalement, se sauve vigoureusement si on veut le saisir, etc. Le lendemain, l'appétit est conservé, mais il a une légère diarrhée dans la soirée. Le troisième jour, il succombe avec des phénomènes paralytiques.

## II. — Effets des injections répétées.

« Etant donné le mode d'emploi du Triluès en thérapeutique, nous avons voulu savoir si ce corps qui, à la dose de 0 gr. 50 par kilogramme, se montre inoffensif, est capable de produire, soit par accumulation, soit par le cumul d'actions toxiques minimes, des accidents morbides lorsque la dose précitée est administrée à plusieurs reprises au même sujet.

« Les lapins n<sup>os</sup> 21, 23 et 24, auxquels on a injecté, le 8 juillet, une dose de 0 gr. 50 de Triluès par kilogramme (voir plus haut) reçoivent la même dose le 28 juillet.

|                   | Poids en kilos. |       | Doses injectées en gr. |               |
|-------------------|-----------------|-------|------------------------|---------------|
| N <sup>o</sup> 21 | 2.650.....      | 1,325 |                        | soit 5 cc. 01 |
| — 23              | 2.230.....      | 1,115 |                        | — 4 cc. 22    |
| — 24              | 2,350.....      | 1,175 |                        | — 4 cc. 44    |

« On n'observe dans la suite ni phénomènes anaphylactoïdes immédiats, ni troubles d'intoxication. Au septième jour, ils sont vivants et en bonne santé. Le 17 août et le 2 septembre, les mêmes quantités sont administrées. Le 16 septembre, ces animaux, à nouveau pesés, ont pris en moyenne 250 grammes. On leur injecte à nouveau des quantités de Triluès correspondant à 0 gr. 50 par kilogramme. L'état général reste excellent. A deux reprises, les 20 et 30 septembre, l'urine recueillie ne contient aucun élément pathologique. Le 30 septembre, trois échantillons de sang sont prélevés; la recherche de l'urée sanguine donne les résultats sui-

vants : n° 21, 0 gr. 24; n° 23, 0 gr. 27; n° 24, 0 gr. 19. Les trois sujets sont sacrifiés le 4 octobre; l'autopsie ne montre aucune lésion : le foie et le rein, en particulier, sont absolument normaux.

« Il apparaît ainsi que les injections répétées de Triluès, faites à intervalles de douze à quinze jours, ne produisent chez le lapin aucun effet fâcheux, et qu'il n'en résulte aucun dommage pour les organes les plus exposés à subir l'action du composé arsenical. Ces expériences demanderaient sans doute à être reprises en effectuant les injections sur un rythme plus accéléré et durant une plus longue période. Les résultats ci-dessus sont néanmoins de nature à intéresser les thérapeutes et à les rassurer sur les conséquences des séries d'injections antisypilitiques.

### III. — Effets des injections intramusculaires.

« Les sujets n°s 22 et 25 qui, comme les précédents, avaient reçu 0 gr. 50 de Triluès par kilogramme, le 8 juillet, reçoivent, le 28 juillet, 0 gr. 70 par kilogramme en injection dans les muscles ischio-tibiaux.

|       | Poids en kilos. | Doses injectées en gr. |               |
|-------|-----------------|------------------------|---------------|
|       | —               | —                      |               |
| N° 22 | 2,650.....      | 1,855                  | soit 7 cc. 02 |
| — 25  | 2,450.....      | 1,715                  | — 6 cc. 49    |

« Six heures après, on note un œdème diffus assez important. Cet engorgement, d'ailleurs indolore, disparaît complètement en quarante-huit heures. Pas de boiterie. Aucun phénomène de supuration ou de nécrose. Le 3 août, les animaux sont en bonne santé. On ne sent, à la palpation, aucune déformation au point d'injection.

« On peut donc, chez le lapin, injecter le Triluès dans les masses musculaires. Bien entendu cette conclusion ne vaut que pour le lapin : nous avons souvent remarqué que les effets locaux varient considérablement d'une espèce à l'autre.

IV. — Comparaison avec la toxicité du novarsénobenzène.

« Il serait, bien entendu, irrationnel de comparer les effets de poids égaux de Triluès et de 914. La comparaison doit être faite en tenant compte du rapport moléculaire :

$$\frac{\text{Triluès}}{\text{Arsénobenzène}} = \frac{664}{466} = \frac{22}{15}$$

(664 de Triluès et 466 d'arsénobenzène représentant une égale quantité d'arsenic).

« Le 914 a été utilisé, suivant la règle ordinaire, en solution à 1 p. 10 dans l'eau bidistillée neutre.

« a) 0 gr. 50 par kilogramme (correspondant à 0 gr. 733 de Triluès). Le 9 juillet :

|       | Poids en kilos. | Doses injectées en gr. |                |
|-------|-----------------|------------------------|----------------|
| N° 31 | 1,205.....      | 1,205                  | soit 12 cc. 05 |
| — 32  | 1,825.....      | 0,9125                 | — 9 cc. 12     |
| — 33  | 2,114.....      | 1,057                  | — 10 cc. 57    |
| — 34  | 2,147.....      | 1,073                  | — 10 cc. 73    |

« Pas d'incidents immédiats, sauf une légère polypnée sur deux sujets (32 et 33). Deux heures après l'injection, les n<sup>os</sup> 31, 33 et 34 présentent des contractures, des secousses myocloniques, des convulsions, de la diarrhée, et meurent en quelques minutes. Le n° 32 meurt à la troisième heure.

« b) 0 gr. 47 par kilogramme (correspondant à 0 gr. 70 de Triluès). Le 9 juillet :

|       | Poids en kilos. | Doses injectées en gr. |               |
|-------|-----------------|------------------------|---------------|
| N° 37 | 2,113.....      | 0,993                  | soit 9 cc. 93 |
| — 38  | 2,152.....      | 1,011                  | — 10 cc. 11   |

« Les deux sujets injectés à 6 heures du soir sont trouvés morts le lendemain matin à 7 heures.

« c) 0 gr. 408 par kilogramme (correspondant à 0 gr. 60 de Triluès). Le 9 juillet :

|       | Poids en kilos. | Doses injectées en gr. |               |
|-------|-----------------|------------------------|---------------|
| N° 39 | 2.100.....      | 0,856                  | soit 8 cc. 56 |
| — 40  | 0,789.....      | 0,789                  | — 7 cc. 89    |

« Les deux sujets sont paralysés douze heures après l'injection et meurent, l'un à la quinzième heure, l'autre à la dix-huitième heure.

« Le Triluès se montre donc considérablement moins toxique que le 914, puisque la dose mortelle de ce dernier se situe notablement au-dessous de 0 gr. 40 par kilogramme, alors que la dose correspondante de Triluès, 0 gr. 60, est absolument inoffensive. Si l'on se réfère aux travaux classiques d'EHRlich, de KERSTEN, de HUDELO, MONTLAUR, etc., qui placent la dose toxique minima du 914 entre 0 gr. 15 et 0 gr. 25 par kilogramme, *on constate que, dans le Triluès, la toxicité du noyau arsenical est diminuée de plus de moitié.*

#### V. — Toxicité d'un mélange de 914, pipérazine et glucose.

« Il suffit d'examiner la formule proposée pour le Triluès (voir *Sciences et Thérapeutique*, mai 1932, p. 21) pour constater que l'on peut réaliser une imitation approximative de ce corps en mélangeant, en proportions convenables, du 914, du glucose et de la pipérazine. Le mélange utilisé a été le suivant :

0 gr. 90 de 914;  
 0 gr. 375 de pipérazine anhydre;  
 0 gr. 348 de glucose;  
 Q.S. p. 5 cc. d'eau glucosée à 40 p. 100

qui correspond à la concentration des ampoules de *Triluès* à 1 gr. 32 pour 5 cc. Cette préparation doit être employée extemporanément, car, après un séjour de quelques heures au laboratoire, elle se prend en une gelée ininjectable.

« Une seule expérience a été faite. Le 8 juillet, cinq lapins reçoivent des doses équivalentes à 0 gr. 50 de Triluès par kilogramme.

|       | Poids.         | Quantité injectée. |
|-------|----------------|--------------------|
| N° 26 | 1 kg. 752..... | 3 cc. 31           |
| — 27  | 1 kg. 720..... | 3 cc. 25           |
| — 28  | 1 kg. 608..... | 3 cc. 04           |
| — 29  | 1 kg. 715..... | 3 cc. 24           |
| — 30  | 2 kg. ....     | 3 cc. 78           |

« Aucun effet immédiat, mais l'appétit est notablement diminué. Le 15 (septième jour), les n° 26 et 29 ont perdu environ 100 grammes. L'amaigrissement s'accroît notablement jusqu'au 25 et est très apparent sur tous les sujets. A partir du 28 juillet, on observe une amélioration progressive, les lapins mangent de mieux en mieux et paraissent se rétablir rapidement.

« L'adjonction de pipérazine et de glucose au néoarsénobenzène suffit donc à diminuer notablement la toxicité de ce dernier. Néanmoins, le Triluès paraît sensiblement moins nocif que le mélange correspondant, puisque ce corps est inoffensif à la dose de 0 gr. 50 par kilogramme, qui provoque, comme on l'a vu, une meilleure utilisation des apports alimentaires, tandis que le mélange amène, à la même dose, des désordres digestifs et de l'amaigrissement. Il n'est pas inutile d'ajouter que le mélange est très irritant lorsque quelques gouttes fusent dans le tissu conjonctif périveineux au moment de l'injection. Chez trois sujets (n°s 27, 28 et 30) cette action escharrotique s'est traduite par la mortification de vastes lambeaux cutanés et, chez le n° 30, par la sphacélation presque complète de l'oreille, alors que ces accidents n'ont jamais été observés avec le Triluès.

## VI. — Conclusions.

« 1° En tenant compte des variations individuelles de la sensibilité des animaux d'expérience, la dose maxima sûrement inoffensive de Triluès peut être fixée à 0 gr. 65 par kilogramme de

lapin. A partir de 0 gr. 70, on provoque des troubles toxiques qui ne s'observent pas régulièrement chez tous les sujets. A la dose de 0 gr. 80, la mort peut survenir aussitôt après l'injection;

« 2° Si celle-ci est faite avec une grande lenteur (une demi-heure), le lapin peut supporter 1 gr. 30 par kilogramme sans accidents immédiats;

« 3° A la dose de 0 gr. 50, non seulement ce corps est *inoffensif*, mais il a une action eutrophique qui se traduit par un notable accroissement de poids dans les semaines suivantes;

« 4° Cette dose peut être répétée impunément à intervalles de quinze jours à trois semaines. Cette série d'injections ne détermine aucune altération apparente du foie et du rein;

« 5° Si, en tenant compte des différences de poids moléculaire, on compare le 914 au Triluès, *celui-ci se montre considérablement moins toxique*;

« 6° Il est également un peu moins toxique que le mélange extemporané de 914, pipérazine et glucose. Non seulement ce mélange provoque divers troubles digestifs à la dose de 0 gr. 50 par kilogramme, mais, s'il est injecté en dehors des vaisseaux, il exerce, comme le néoarsénobenzène, une action fortement irritante sur le tissu conjonctif et la peau. »

---

### III. — Etude clinique.

#### A. — PRÉSENTATION

Le diéthylène-imino-glucyl - arsénophénylamine - monométhylène-sulfoxyate de sodium se présente dans la pratique sous l'aspect d'une solution toute préparée, de consistance visqueuse et de coloration jaune ambrée, qui prend en vieillissant une teinte rouge due à une oxydation toute superficielle.

Ce nouveau composé arsenical, dont les indications sont les mêmes que celles des arsénobenzènes trivalents, est préparé selon *deux solutions différentes* :

L'une, pour la *voie endoveineuse*, en solution glucosée à 40 p. 100 et camphrée à 1 p. 100;

L'autre, pour les *voies intramusculaire et sous-cutanée* en solution également glucosée à 40 p. 100, mais contenant en plus 5 p. 1.000 d'éther gaïacologique de la glycérine.

Signalons dès maintenant les avantages de ces solutions toutes préparées : commodité d'emploi, propreté, réduction du matériel au minimum, toutes choses qui rendent ce produit d'application si aisée, surtout pour le médecin praticien. Quel progrès, en effet, si l'on se reporte à la véritable opération que représentait l'usage du 606 à ses débuts !

Nous avons aussi apprécié la solution permettant l'introduction du médicament par la voie musculaire.

Sans reprendre ici la discussion, non encore terminée, entre partisans de la voie veineuse et partisans de la voie musculaire, nous pouvons cependant indiquer qu'il nous semble que l'efficacité soit la même par les deux procédés.

Ce qui domine avant tout ce débat, c'est la difficulté d'obtenir des produits non douloureux en injections musculaires. La solution de Triluès musculaire nous a paru à cet égard d'un grand intérêt : la douleur est, en effet, le plus souvent inexistante pour les faibles et les moyennes doses; elle est inconstante et le plus

souvent supportable pour les doses de 1 gr. 10 et 1 gr. 32. Elle est plus accusée par les malades féminines que par les sujets masculins.

La voie musculaire et sous-cutanée est donc possible : ceci est capital. Beaucoup de praticiens redoutent les injections intra-veineuses; un plus grand nombre encore de malades ne les acceptent qu'avec crainte et anxiété, sinon pas du tout. Certains sujets n'offrent au piqueur que des veines très difficiles, parfois même impossibles à trouver, nécessitant un tâtonnement et plusieurs essais toujours pénibles et peu goûtés des malades.

Enfin, la voie musculaire est parfois la voie de choix : « Chez les intolérants, les fragiles, les femmes enceintes suspectes d'intolérance. » (GOUGEROT.)

Nous avons employé les deux modes d'introduction; l'efficacité nous a semblé identique dans les deux cas. La tolérance est, dans l'ensemble, excellente, quelle que soit la voie employée. Cependant, nous avons noté chez les femmes enceintes une tolérance plus parfaite avec l'emploi de la solution endoveineuse.

L'enfant supporte remarquablement le traitement qui se fait par la voie musculaire.

Enfin, même chez des intolérants aux arsenicaux, nous avons pu poursuivre sans trop de difficulté, grâce à la voie musculaire, un traitement que son efficacité rendait nécessaire (voir observation 21).

## B. — TECHNIQUE

La *technique* est réglée sur celle, bien connue, des arsénobenzènes, avec cette différence qu'en raison du poids moléculaire élevé du diéthylène les doses de :

| I    | II   | III  | IV   | V    | VI   |
|------|------|------|------|------|------|
| 0,22 | 0,44 | 0,66 | 0,88 | 1,10 | 1,32 |

correspondent respectivement aux doses :

|      |      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|------|
| 0,15 | 0,30 | 0,45 | 0,60 | 0,75 | 0,90 |
|------|------|------|------|------|------|

des arsénobenzènes du commerce.

C'est ainsi que la *dose maxima* pour une injection sera de 0 gr. 02 par kilogramme de poids du malade. Exemple : pour un malade de 70 kilogrammes, on pourra injecter jusqu'à la dose de 1 gr. 40, en pratique 1 gr. 32.

La *dose totale* à atteindre, par cure, est de 0 gr. 15 par kilogramme. Exemple : Pour un malade pesant 70 kilogrammes, l'on est en droit de totaliser 10 gr. 50 du produit.

L'espacement des injections est de un jour par 0 gr. 22; par exemple, on peut faire 1 gr. 10 quatre jours après la dose de 0 gr. 88.

Il est fort intéressant de signaler ici que nous avons pu, sans le moindre inconvénient, ni aucun signe d'intolérance, sauter au début de la série les doses intermédiaires. C'est ainsi qu'il nous est arrivé fréquemment de faire d'emblée : chez l'homme : 0 gr. 44, puis 0 gr. 88, 1 gr. 32, 1 gr. 32, etc.; chez la femme : 0 gr. 22, 0 gr. 66, 1 gr. 10, 1 gr. 10, etc.

Il est à peine besoin d'insister sur l'importance d'un pareil fait; on connaît la fréquence des cas où il faut frapper vite et fort. D'autre part, une telle technique permettrait d'éviter la formation de germes arsénorésistants (POLITZER).

Ajoutons encore qu'à la suite d'une injection de la solution musculaire, faite par inadvertance dans la veine, nous n'avons eu à noter heureusement qu'un malaise léger, sans gravité, qui disparut assez rapidement.

La posologie est la même pour les voies intraveineuse et intramusculaire.

L'emploi du Triluès chez l'enfant est facile. Il se fait en injection intramusculaire selon une posologie qui varie avec l'âge et le poids de l'enfant; en voici un tableau :

| A                       | B                   | C                  | D                   | E                    |
|-------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| Nouveau-né<br>(3 kilos) | 6 mois<br>(7 kilos) | 1 an<br>(10 kilos) | 5 ans<br>(15 kilos) | 10 ans<br>(25 kilos) |

Au rythme de 2 injections par semaine :

|      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|
| 0,01 | 0,02 | 0,04 | 0,06 | 0,10 |
| 0,02 | 0,04 | 0,06 | 0,15 | 0,15 |
| 0,04 | 0,06 | 0,10 | 0,20 | 0,20 |
| 0,04 | 0,08 | 0,10 | 0,20 | 0,30 |

Au rythme de 1 injection par semaine :

|      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|
| 0,06 | 0,10 | 0,15 | 0,25 | 0,40 |
| 0,06 | 0,10 | 0,15 | 0,25 | 0,40 |
| 0,08 | 0,15 | 0,20 | 0,30 | 0,50 |
| 0,08 | 0,15 | 0,20 | 0,30 | 0,50 |
| 0,10 | 0,20 | 0,25 | 0,30 | 0,60 |
| 0,10 | 0,20 | 0,25 | 0,30 | 0,60 |

|           |                    |                    |                    |                    |                    |
|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Soit env. | 0 <sup>gr</sup> 60 | 1 <sup>gr</sup> 10 | 1 <sup>gr</sup> 40 | 2 <sup>gr</sup> 30 | 3 <sup>gr</sup> 75 |
|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|

(On trouve des ampoules toutes préparées de ces doses dans le commerce.)

## C. — TOLÉRANCE

Ainsi que nous l'avons vu au cours de ces études chimiques et expérimentales, plusieurs points remarquables pouvaient faire espérer des résultats cliniques intéressants, quant au point de vue qui nous occupe.

La *formule* chimique, en effet, ne comporte pas d'*oxydride* *phénolique libre*, facteur d'oxydation donc d'instabilité, donc de toxicité immédiate ou tardive. Rappelons, à ce propos, les théories de JEANSELME et POMARET sur la pathogénie des accidents graves ou mortels des premiers jours (floculation intravasculaire, etc.).

Il n'existe pas non plus de fonctions aminées libres attaquant trop brutalement la cellule nerveuse. (Les fonctions para-aminées

ici existantes sont l'une et l'autre remarquablement établies et bloquées par des chaînes latérales.)

De plus, la formule étant *asymétrique*, la libération de l'arsenic se fait en deux temps, ainsi qu'il a été dit plus haut. Il y a un avantage incontestable à cette libération progressive, et non simultanée (comme dans le cas du 914). L'attaque par l'arsenic est ainsi moins brutale, son action beaucoup plus prolongée. La désintégration azotée se trouve freinée de la même manière, ce qui diminue les risques d'accidents nitritoïdes.

A remarquer encore l'action antitoxique et antichoc très nette de la chaîne latérale particulière : glucyl-diéthylène-iminique (c'est de cette manière qu'il faut expliquer la moindre agressivité des arsenicaux en poudre mis à dissoudre selon la technique de BALZER et BEAUXIS-LAGRAVE dans une solution glucosée). Mais du fait que le corps glucosé fait partie de la molécule, la conservation des solutions est bien plus grande (deux ans au lieu d'un an).

En outre, les chaînes latérales de la formule ne présentant aucun corps facilement déplaçable assurent au produit sa stabilité chimique.

L'expérimentation a fait la preuve de sa parfaite tolérance chez l'animal à des doses nettement supérieures, comparative-ment aux arsénobenzènes utilisés jusqu'alors.

Ajoutons que des solutions du composé furent abandonnées un an dans des capsules ouvertes à l'air et employées ensuite chez la poule, le cobaye et la souris sans que la tolérance fût modifiée.

Toutes ces déductions chimiques et expérimentales furent pleinement confirmées par la clinique.

Depuis deux ans environ que le diéthylène-imino-glucyl-arsénophényl-amine-monométhylène-sulfoxyrate de sodium est employé dans la thérapeutique antisyphilitique, les résultats cliniques sont venus corroborer ces données. Il en fut fait au Dispensaire Bazin de la clinique dermato-syphiligraphique de l'Hôpital Saint-Louis, dans le service du Professeur GOUGEROT,

à l'Institut Prophylactique, à la consultation des femmes enceintes syphilitiques de la Maternité, dans le Service du Docteur LE LORIER, au Dispensaire de Saint-Lazare, etc., plus de six mille injections.

Or, *qu'avons-nous observé quant aux incidents de cette thérapeutique ?*

Aucun cas d'*accidents locaux* n'a été noté, même avec la solution intramusculaire (sauf cependant un cas d'abcès chez une femme âgée, éthylique, et présentant par ailleurs un état général assez mauvais).

Nous n'avons jamais eu de *crise nitritoïde* vraie ou fruste. Dans un seul cas, nous avons remarqué, chez une malade atteinte de syphilis primaire et mise au traitement mixte par le Triluès et le Bivatol, bien supporté jusqu'à la seconde dose de 1,32, des accidents consistant en : température à 39°, vomissement et légère cyanose de la face; accidents qui régressèrent rapidement par une thérapeutique appropriée.

Les *réactions générales* avec température ont été exceptionnelles. Encore s'est-il agi, dans les deux ou trois cas relevés, d'arsénorésistants (comme dans l'observation n° 24 publiée ci-dessous) — et l'on sait que les arsénorésistants sont souvent intolérants à l'arsenic — ou de tarés (insuffisance hépatique, éthylisme...).

Les cas de *vomissements* le jour de l'injection ou les jours suivants sont rares. De même pour les nausées. Signalons du reste que le goût d'éther dans la bouche, si fréquemment perçu des malades quand on emploie les arsénobenzènes, n'a jamais été noté avec l'emploi du Triluès.

Nous avons, par contre, observé deux cas d'*érythème du neuvième jour*; mais il s'agit là de phénomènes biotropiques, pouvant être déclanchés par n'importe quel composé chimique ou organique, et qui ne peuvent être considérés comme des accidents d'intoxication.

Jusqu'à ce jour, *aucun sujet traité n'a été atteint d'érythrodermie* et ceci malgré les fortes doses reçues. Nous n'avancions

évidemment pas que cette éventualité soit impossible (cet incident a été observé avec tous les arsenicaux connus, organiques ou chimiques), mais il nous paraît juste de présumer de sa rareté avec le produit employé.

Ajoutons à ces faits que des malades intolérants aux autres arsenicaux (novarsénobenzol, sulfarsénol, acétylarsan, etc.) ont généralement supporté le diéthylène et ont pu ainsi bénéficier d'un traitement arsenical jusqu'alors impossible.

La tolérance de ce nouveau médicament nous paraît donc être des meilleures.

#### D. — EFFICACITÉ

Considérons maintenant son efficacité. Pour obtenir une impression d'ensemble, les observations qui suivent ont été volontairement choisies parmi la totalité des observations prises, aussi bien selon les différents services où elles ont été recueillies, que selon le temps, c'est-à-dire sur toute l'échelle des dix-huit mois et plus depuis lesquels ce corps est employé.

---

## a) SYPHILIS DE L'ADULTE A ÉVOLUTION NORMALE

### I. — Syphilis primaire.

La technique employée a été celle des doses faibles ou moyennes d'emblée et rapidement croissantes pour atteindre, au plus tôt, les doses fortes répétées à des intervalles d'une semaine.

Le mode d'introduction a été tantôt la voie veineuse, tantôt la voie musculaire, qui toutes deux ont été remarquablement bien supportées.

Les résultats obtenus ont montré : une cicatrisation extrêmement rapide des lésions primaires contagieuses; dès les premières injections, l'aspect est modifié; à la cinquième, elles sont le plus souvent guéries.

Enfin, il a suffi, en général, d'une seule série pour obtenir la négativation des réactions sérologiques.

#### OBSERVATION N° 1 (St-Louis).

Femme de 24 ans, venue consulter pour adénopathie bilatérale douloureuse, accompagnée d'une ulcération de la fourchette et de la face interne de la grande lèvre gauche. Les lésions vulvaires sont indurées et cliniquement donnent l'impression de chancres mixtes. L'examen microscopique montre la présence de bacilles de Ducrey, mais l'examen à l'ultra-microscope ne décèle pas de tréponèmes. Ceci n'est pas fait du reste pour nous surprendre, et l'examen du sang confirme le diagnostic de spécificité car, lors de cette première consultation (16 janvier 1932), les réactions sérologiques sont positives totales : R. W. = H<sup>0</sup>, Hecht = H<sup>0</sup>, Desmoulières = H<sup>0</sup>, Kahn = + + + +.

La malade est admise en salle, et du 16 janvier 1932 au 24 février 1932, elle reçoit successivement : 0,22—0,44—0,66—0,88—1,10—1,10—1,32—1,32—1,10—1,10, soit un total de 9 gr. 24 de Triluès.

Dès la cinquième injection, les lésions sont cicatrisées, les ganglions, diminués de moitié de volume, devenus indolents.

Enfin, un nouvel examen du sang pratiqué le 2 avril 1932 montre qu'une seule série a suffi pour obtenir la négativation : R. W. = H<sup>s</sup>, Hecht = H<sup>s</sup>, Desmoulières = H<sup>0</sup>, Kahn = —. (On sait que la réaction de Kahn est une réaction extrêmement sensible et qu'elle est particulièrement difficile à négativer.)

Les deux observations qui suivent ont été recueillies tout au début de l'emploi du Triluès. C'est pourquoi les doses qui y ont été employées ont été les mêmes que pour le 914, afin de permettre une comparaison plus parfaite des résultats.

Or, en utilisant seulement des doses qui ne représentaient que les deux tiers des doses habituellement employées (0 gr. 22 de Triluès titré en arsenic métallique égale 0 gr. 15 de 914), on a pu obtenir rapidement la guérison de l'accident initial (chancre des muqueuses, chancre cutané) et une régression notable et prompte des accidents secondaires.

#### OBSERVATION N° 2 (St-Louis).

F. D..., scieur, 34 ans, présente, à son entrée en salle, un chancre induré siégeant à la lèvre supérieure, du côté gauche; chancre cutané bourgeonnant, avec fond rouge, suintant, induré. Le diamètre est de 18 millimètres. Il existe une volumineuse adénopathie gauche, sous-maxillaire.

L'examen microscopique est positif, le Wassermann H<sup>0</sup> le 12 octobre 1931.

On commence le traitement par deux injections de 15 centigrammes de 914. On continue par une injection de 30 centigrammes de Triluès. On monte ensuite progressivement jusqu'à 90 centigrammes. Le malade pèse 63 kilogrammes. Toutes les injections sont intraveineuses et bien tolérées, sans élévation thermique.

Résultats : Après l'injection de 60 centigrammes, la réaction inflammatoire diminue et, douze jours après son entrée à l'hôpital, le chancre est peu saillant, mesure 9 millimètres de diamètre, l'adénopathie sous-maxillaire est en voie de régression. Le malade sort au bout de trois semaines : le chancre est presque cicatrisé et n'est plus saillant. Le malade n'a donc reçu que 3 gr. 90 de Triluès pour être jugé non contagieux et renvoyé.

#### OBSERVATION N° 3 (St-Louis).

L. B..., manœuvre, 39 ans. Poids : 66 kilogrammes. Entré le 24 octobre pour un chancre ulcéreux du filet datant de 15 jours, avec volumineuse adénopathie inguinale droite. Il existe sur le front et les joues des syphilides papuleuses acnéiformes.

L'examen ultra-microscopique est positif dans les syphilides de la face. Le Wassermann est H<sup>0</sup>.

Le malade reçoit deux injections de 0 gr. 15 et 0 gr. 30 de 914. On institue alors un traitement par le Triluès, par voie intraveineuse. On commence par 0 gr. 30. A la première injection de 0 gr. 90, le malade fait une ascension thermique à 38°6 qui coïncide avec une grippe; l'auscultation révèle quelques râles aux deux bases. Quatre jours après, la fièvre est tombée. On reprend le traitement seulement cinq jours après avec 0 gr. 75 bien supporté. A ce moment, le chancre est presque cicatrisé, l'adénopathie persiste. Les éléments papuleux de la face sont en voie de régression. Le malade reçoit au total 6 gr. 45 sans aucun phénomène d'intolérance. Le chancre est cicatrisé, l'adénopathie a presque disparu, les syphilides de la face persistent, mais en moins grand nombre, les éléments petits et moyens ont disparu.

#### OBSERVATION N° 4 (personnelle) (St-Louis).

Femme de 35 ans, polonaise, est venue consulter, le 5 décembre 1931, pour des érosions vulvaires s'accompagnant d'une adénopathie inguinale droite, légèrement douloureuse. Le début remonte à six jours. L'examen ne révèle par ailleurs rien sur le corps, et rien au niveau de la muqueuse buccale. Dans les antécédents, on relève deux fausses couches. En outre, la malade dit être soignée depuis un an par des piqûres dont la nature ne peut être précisée. Un examen à l'ultramicroscope est pratiqué et donne un résultat négatif.

L'examen du sang montre : B.-W. = H<sup>8</sup>, Hecht = H<sup>8</sup>, Desmoulières = H<sup>6</sup>, le Kahn est positif.

Le 9 décembre 1931, un nouvel examen à l'ultramicroscope ne montre toujours pas de tréponèmes. Par contre, l'examen microscopique révéla la présence de bacilles de Ducrey. La malade reçoit alors sept piqûres de Dmelcos. Malgré ce traitement, la cicatrisation des érosions se fait mal, l'adénopathie persiste. Le 30 décembre 1931, un nouvel examen à l'ultramicroscope est fait, toujours négatif. On ne trouve pas non plus de bacille de Ducrey. Mais l'examen de sang pratiqué ce jour-là donne : B.-W. = H<sup>0</sup>, Hecht = H<sup>0</sup>, Desmoulières = H<sup>0</sup>, Kahn = + + + +. La spécificité est ainsi évidente. La malade est aussitôt mise au Triluès endoveineux et reçoit du 9 janvier 1932 au 30 mars 1932 : 0,22—0,44—0,66—0,88—1,10—1,10—1,32—1,32—1,32—1,10—1,32, soit 11 gr. 88 de Triluès.

Ce traitement est parfaitement bien supporté. A la cinquième piqûre, les lésions sont cicatrisées. L'examen de sang est pratiqué à la fin de la série et montre : B.-W. = H<sup>8</sup>, Hecht = H<sup>8</sup>, Desmoulières = H<sup>8</sup>, Kahn = + + + +.

#### OBSERVATION N° 5 (St-Louis).

Femme de 20 ans, venue consulter le 31 octobre 1931 pour un chancre syphilitique ulcéreux de la joue gauche (ultra-positif) et des plaques muqueuses bucco-pharyngées. Cette malade, admise dans le service, présente à son entrée une réaction de Wassermann positive totale : R. W. = H<sup>0</sup>.

Du 31 octobre 1931 au 16 décembre 1931, elle reçoit successivement les doses de Triluès de : 0,22—0,44—0,66—0,88—1,10—1,10—1,32—1,32—1,10—1,32—1,32, soit un total de 10 gr. 70. Dès la sixième injection, le chancre est cicatrisé et les plaques muqueuses ont disparu.

Ici encore la négativation du sang est obtenue avec une seule série, et le 31 janvier 1932, la réaction de Wassermann est totalement négative = H<sup>8</sup>.

Voici, enfin, deux observations recueillies au Dispensaire de Saint-Lazare qui sont également très démonstratives :

#### OBSERVATION N° 6 (St-Lazare).

A... (Germaine). Entre le 5 novembre 1932 pour cervicite et B.-W. à faire. Celui-ci, sans que rien soit signalé dans les antécédents, est positif total (H<sup>0</sup> H<sup>0</sup>) à deux reprises et l'on commence le traitement par le Triluès intramusculaire de 0,22 à 0,66 au cours de la première semaine, puis une piqûre hebdomadaire jusqu'à totaliser 5 gr. 28. A ce moment, la malade est autorisée à sortir et continue son traitement au dispensaire où elle reçoit deux nouvelles doses de 1 gr. 32.

Le traitement, au point de vue local et général, est très bien supporté. En fin de série, le Bordet-Wassermann est devenu complètement négatif (H<sup>8</sup> H<sup>8</sup>) et une nouvelle prise de sang un mois après donne la même réponse.

#### OBSERVATION N° 7 (St-Lazare).

Vas... (Fernande), 22 ans. Entre à Saint-Lazare pour des papillomes génitaux. Cette femme a ces végétations depuis longtemps. Elle est prostituée depuis un mois et demi et vient de Rouen où elle était suivie dans le service de M. PAYENNEVILLE. A Rouen, ses prises de sang étaient négatives.

A l'entrée, on trouve plusieurs chancres mous de la région voisine de la fourchette, dont un au moins semble être un chancre mixte. Il y a une adénopathie syphiloïde dans l'aîne; la rate et le foie sont

apparemment normaux; mais il existe une roséole discrète sans polyadénopathie ni céphalée.

Les examens microscopiques ne permettent pas de préciser le diagnostic, d'ailleurs cliniquement très net, mais le B.-W. est positif ( $H^0 H^0$ ) le 10 novembre 1931.

On met la malade au Triluès musculaire en suivant la progression des doses (0,22—0,44—0,66—0,88—1,10—1,10—1,32—1,32—1,32) jusqu'à totaliser 0 gr. 15 par kilo de poids, soit 8 gr. 40. On fait, en plus, un traitement local sur les ulcérations.

Dès la seconde piqûre, deux des ulcérations, dont celle qui avait l'aspect d'un chancre mixte, se sont considérablement modifiées : elles n'ont plus l'allure chancrilleuse et sont bien plus propres; pour l'une d'elles, la zone indurée existe encore, mais la cicatrisation est nettement amorcée.

Le jour de l'injection du deuxième 1 gr. 10 (le 10 décembre 1931), la cicatrisation de ces deux ulcérations est complète, l'induration difficile à retrouver; les trois autres ulcérations à type chancrilleux ne sont pas encore cicatrisées complètement; il semble donc que ces deux ulcérations (dont l'une au moins était un chancre mixte) aient guéri plus vite que les lésions purement chancrilleuses.

On continue le traitement; le Bordet-Wassermann est négatif le 15 janvier 1932 et le reste le 3 mars, le 12 avril et le 7 juin, époque où la malade suit un traitement incomplet.

Le 26 juillet, il redevient d'ailleurs positif ( $H^0 H^0$ ) pour se négativer après une série de bismuthostérol.

## II. — Syphilis secondaire.

La technique employée ici a été celle des doses faibles débutantes, puis progressivement croissantes, pour atteindre les doses fortes, plus ou moins rapidement, selon la tolérance.

Rappelons à ce propos qu'il nous a été souvent utile de pouvoir brûler les étapes au début de la série, ainsi qu'il a été indiqué plus haut (exemples : 0 gr. 44, 0 gr. 88, 1 gr. 32 chez l'homme; 0 gr. 22, 0 gr. 66, 1 gr. 10 chez la femme).

Le traitement mixte, associé au bismuth, a été rarement employé.

Les résultats obtenus furent les suivants : il a suffi, le plus souvent, d'une seule cure pour faire disparaître les lésions cliniques : roséole, plaques muqueuses, syphilides secondaires cutanées, adénopathies, etc., et pour négativer en totalité ou en partie les réactions sérologiques.

Quatre à sept injections sont les chiffres habituellement notes pour la disparition des accidents cutanés et muqueux.

De plus, il y a lieu de signaler l'action eutrophique remarquable du médicament. Une amélioration rapide de l'état général est fréquemment notée.

### OBSERVATION N° 8 (St-Louis).

Femme âgée de 26 ans, venue consulter le 19 septembre 1931. Cette malade est atteinte de syphilis secondaire manifeste avec roséole, syphilides papulo-croûteuses de la face, plaques muqueuses amygdaliennes, syphilides érosives de la vulve (ultra-positif), alopecie en clairière et céphalée nocturne occipitale. L'examen de sang donne : R. W. = H<sup>0</sup>.

La malade entre en salle, et elle reçoit du 19 septembre 1931 au 2 novembre 1931, par voie *intramusculaire*, les doses suivantes : 0,22—0,22—0,22—0,44—0,66—0,88—1,10—1,10—1,10—1,10—1,10. A remarquer que l'on a également fait au cours de cette cure, trois injections de Quinby, du fait de l'apparition pendant la thérapeutique arsenicale d'une petite plaque érosive sur la luette. Il n'a pas été fait d'ultra, mais de peur d'arsénorésistance et vu l'état de la malade (femme de maison), on a

cru devoir associer du bismuth. Il n'a été fait, du reste, que trois injections pour des raisons que nous ignorons. Nous retrouvons la malade à sa sortie de salle. Elle est complètement blanchie et un mois et demi plus tard, elle revient au dispensaire (avec trois semaines de retard) pour un examen de sang. Celui-ci est totalement négatif : R. W. =  $H^8$ , Hecht =  $H^8$ , Desmoulières =  $H^8$ . Avec une seule série, faisant au total : 8 gr. 14, nous avons donc obtenu la guérison totale des accidents muqueux et cutanés et la négativation complète du sang, car il nous paraît permis de pouvoir négliger les trois injections de bismuth.

#### OBSERVATION N° 9 (St-Louis).

Femme de 22 ans, venue consulter le 19 septembre 1931. Présente à cette époque des accidents de syphilis secondaire manifestes : roséole intense, plaques muqueuses amygdaliennes, polyadénopathie. L'examen génital montre également des syphilides érosives de la grande lèvre gauche et un chancre papuleux de la grande lèvre droite en voie de cicatrisation. L'examen à l'ultramicroscope montre la présence de nombreux tréponèmes. La sérologie est totalement positive : R. W. =  $H^0$ , Hecht =  $H^0$ , Desmoulières =  $H^0$ , Kahn = + + + +.

La malade est alors soumise au traitement et reçoit du 19 septembre 1931 au 9 novembre 1931 les doses suivantes : 0,22—0,44—0,44—0,66—0,88—1,10—0,88—0,88—1,10—1,32—1,32. Dès la septième injection, roséole, plaques muqueuses et syphilides sont disparues, alors que l'on a injecté 4 gr. 62. Trois semaines après la fin de la cure, qui a été de 9 gr. 24, un examen du sang donne : R. W. =  $H^0$ , Hecht =  $H^0$ , Desmoulières =  $H^0$ , Kahn = + + + +.

On recommence, le 8 décembre 1931, une nouvelle cure faite de : 0,22—0,44—0,66—0,88—0,88—1,10—1,32—1,32—1,32—1,32, laquelle est aussi bien supportée que la première; cette deuxième cure totalisant 9 gr. 46 négative alors les réactions sérologiques qui, le 16 janvier 1932, sont les suivantes : R. W. =  $H^8$ , Hecht =  $H^8$ , Desmoulières =  $H^0$ , Kahn =  $\pm$  (c'est-à-dire douteux), réactions devant être considérées comme négatives.

Donc, encore un exemple de blanchiment clinique complet après quelques injections et une négativation du sang après deux cures.

#### OBSERVATION N° 10 (St-Louis).

Femme de 27 ans, consulte au dispensaire le 7 novembre 1931, pour chancre mixte de la petite lèvre gauche et accidents syphilitiques secondaires : roséole, syphilides secondaires de l'avant-bras gauche et du

cou. L'examen du sang confirme l'examen clinique et la réaction de Wassermann est totalement positive lors de l'entrée de la malade à l'hôpital : H<sup>0</sup>.

Du 7 novembre 1931 au 23 décembre 1931, on injecte successivement : 0,22—0,44—0,66—0,88—1,10—1,10—1,10—1,10—1,10—1,10, soit un total de 9 gr. 90. Sous l'effet de cette thérapeutique, le chancre guérit et les syphilides s'effacent dès la cinquième injection. L'examen du sang pratiqué le 20 janvier 1932 donne une réaction de Wassermann partiellement positive : H<sup>1</sup>. Dans ce cas, la négativation est encore commencée dès la première série, qui suffit à faire disparaître tous les accidents cutanés.

#### OBSERVATION N° 11 (St-Louis).

Femme de 23 ans, venue consulter le 18 décembre 1931. Présente alors une roséole typique du thorax et de l'abdomen, des syphilides vulvaires abondantes, avec mauvais état général : insomnie, céphalée nocturne, fatigue, et chute des cheveux. Il existe également un enrrouement marqué et l'examen montre l'existence de multiples plaques muqueuses de la gorge. La sérologie est totalement positive : R. W. = H<sup>0</sup>, Hecht = H<sup>0</sup>, Desmoulières = H<sup>0</sup>, Kahn = + + + +.

La malade est soumise alors au traitement, par voie veineuse, et du 18 décembre 1931 au 17 février 1932, elle reçoit successivement les injections suivantes : 0,22—0,44—0,66—0,88—0,88—0,66—0,66—0,66—0,88—1,10—1,10—1,32 de Triluès. Après la cinquième injection, nous avons volontairement diminué la dose, la malade étant alors grippée et fiévreuse.

Dès la septième injection, alors qu'il n'avait été fait que 4 gr. 40 du produit, la roséole a disparu, ainsi que les syphilides. La céphalée est guérie, les cheveux ne tombent plus, et les plaques muqueuses sont effacées. A la fin de la cure, qui a été de 9 gr. 46, la malade se sent transformée au point de vue général. Elle dort bien, a bon appétit et a engraisé. Le 9 mars 1932, nous pratiquons un nouvel examen sérologique et toutes les réactions sont négatives : Wassermann = H<sup>8</sup>, Hecht = H<sup>8</sup>, Desmoulières = H<sup>8</sup>, Kahn = négatif.

En somme, en une seule série nous avons obtenu le blanchiment clinique total et la complète négativation des réactions sérologiques. Encore faut-il remarquer que nous n'avons pu faire le nombre de fortes doses (1,32) que nous aurions désiré, notre traitement ayant été retardé par une grippe assez forte.

### OBSERVATION N° 12 (St-Louis).

Femme, âgée de 38 ans, est venue consulter le 15 janvier 1932. Présente, lors de la première consultation, une roséole syphilitique accompagnée de syphilides papuleuses disséminées avec polyadénopathie.

L'examen buccal ne montre rien, pas plus que l'examen génital. La malade accuse une alopécie modérée qui atteint cheveux et sourcils, et se plaint surtout d'une céphalée nocturne intense. L'examen du sang confirme le diagnostic clinique de syphilis secondaire, et se montre totalement positif : R. W. = H<sup>0</sup>, Hecht = H<sup>0</sup>, Desmoulières = H<sup>0</sup>, Kahn = + + + +.

Le traitement est alors immédiatement institué, et du 15 janvier 1932 au 5 mars 1932, la malade reçoit des doses de : 0,22—0,44—0,66—0,88—1,10—1,10—1,10—1,32—1,32—1,32—1,32. La céphalée s'efface dès la troisième injection; la roséole à la quatrième et les syphilides disparaissent quand on atteint la dose de 1,10. L'examen du sang est pratiqué à nouveau quinze jours après cette cure, qui a été de 10 gr. 78. Il donne les résultats suivants : R. W. = H<sup>8</sup>, Hecht = H<sup>0</sup>, Desmoulières = H<sup>0</sup>, Kahn = + +.

Une seule cure a négativé en partie les réactions sérologiques et fait disparaître complètement les accidents cliniques.

### OBSERVATION N° 13 (St-Louis).

Femme, âgée de 30 ans, venue consulter le 29 janvier 1932, pour accidents cutanés et muqueux de syphilis secondaire : roséole, syphilides papuleuses hypertrophiques périanales, plaques muqueuses buccales et pharyngées. Les réactions sérologiques sont, à cette date, complètement positives : R. W. = H<sup>0</sup>, Hecht = H<sup>0</sup>, Desmoulières = H<sup>0</sup>, Kahn = + + + +.

Du 29 janvier 1932 au 5 avril 1932, la malade reçoit successivement les doses de : 0,22—0,44—0,66—0,88—1,10—1,10—1,10—1,32—1,10—1,10—1,10—1,32—1,10, soit un total de 12 gr. 54.

Les syphilides ont disparu dès la quatrième injection et à la fin de la cure il n'existe aucune lésion clinique. De plus, les réactions sérologiques sont complètement négatives le 5 avril 1932 : R. W. = H<sup>8</sup>, Hecht = H<sup>8</sup>, Desmoulières = H<sup>8</sup>, Kahn = —.

OBSERVATION N° 14 (personnelle) (St-Louis).

Femme, âgée de 42 ans, modiste, vient consulter le 25 mars 1932, au Dispensaire Bazin. L'examen révèle une série de manifestations de syphilis secondaire : roséole, plaques muqueuses linguales, lésions périanales papuleuses, circonécées, syphilides palmaires; on note, en outre, des adénopathies caractéristiques et la chute des cheveux.

Les réactions sérologiques sont complètement positives : B.-W. = H<sup>0</sup>, Hecht = H<sup>0</sup>, Desmoulières, = H<sup>0</sup>, Kahn = + + + +.

On institue immédiatement un traitement par le Triluès intraveineux et la malade reçoit jusqu'au 28 mai 1932 : 0,22—0,44—0,66—0,88—1,10—1,10—1,32—1,32—1,32—1,32—1,32.

Avec les cinq premières piqûres, les lésions ont rapidement régressé. Le reste de la série fut remarquablement supporté malgré les fortes doses nombreuses et répétées. Cette série, totalisant 11 grammes, négativa les réactions sanguines, qui étaient au 29 juin 1932 : B.-W. = H<sup>8</sup>, Hecht = H<sup>8</sup>, Desmoulières = H<sup>6</sup>, Kahn =  $\pm$  .

Résultats qui furent consolidés dans la suite par un traitement par le bismuth.

OBSERVATION N° 15 (personnelle) (St-Louis).

Femme de 23 ans, vient consulter le 4 avril 1932, amenée par une camarade. On note au niveau de l'aîne, du côté droit, un ganglion indolent de la grosseur d'une noisette. Par ailleurs, l'examen ne décèle rien d'anormal à la vulve, ni sur la muqueuse buccale, ni sur la peau. La malade se plaint, en outre, de céphalée à prédominance nocturne, qui est calmée par l'aspirine à hautes doses. On ne note pas de chute des cheveux ni des sourcils, pas de douleurs de jambes.

L'examen de sang, pratiqué le jour même, montre par contre un B.-W. positif total H<sup>0</sup>. Le Hecht et le Desmoulières sont également H<sup>0</sup>.

La malade revient alors le 11 avril pour une érosion de 8 millimètres environ, ovale, siégeant sur le bord libre de la petite lèvre droite, légèrement douloureuse et dont l'apparition date de la veille. L'examen à l'ultramicroscope décèle la présence de tréponèmes.

Un traitement par le Triluès intraveineux est immédiatement institué et la malade reçoit du 11 avril 1932 au 11 juin 1932 : 0,22—0,44—0,66—0,88—1,10—1,32—1,32—1,32—1,32—1,32—1,32, soit au total 11 gr. 32 de Triluès.

Dès 0,88 l'érosion est en voie de disparition. L'examen du sang fait à la suite du traitement, remarquablement bien supporté, montra : B.-W. = H<sup>8</sup>, Hecht = H<sup>8</sup>, Desmoulières = H<sup>8</sup>, Kahn = —.

La négativation du sang fut donc obtenue après une seule série, ainsi que la guérison rapide des accidents secondaires. Ces résultats se sont maintenus par la suite et furent consolidés par un traitement bismuthé.

#### OBSERVATION N° 16 (personnelle) (St-Louis).

Femme, âgée de 32 ans, vient consulter le 16 décembre 1932, parce que ses cheveux tombent ainsi que ses sourcils. On constate, en effet, une alopecie en clairière caractéristique. Elle a présenté, il y a six mois environ, des syphilides secondaires sur la poitrine et dans le dos, pour lesquelles elle a reçu en ville quatre piqûres de bivatol et cinq de cyanure de mercure.

L'examen du sang, pratiqué le jour de la consultation, montre des réactions totalement positives : B.-W. = H<sup>0</sup>, Hecht = H<sup>0</sup>, Desmoulières = H<sup>0</sup>, Kahn = + + + +.

La malade reçoit alors dans les veines : 0,22—0,44—0,66—0,66—0,88—1,10—1,32. La malade ayant présenté pour cette dose quelques nausées est remise prudemment à 0,66, puis 0,88—1,10—1,10 qui sont très bien supportés. A ce moment, le 13 février 1933, la malade ayant reçu 9 gr. 02, les réactions sérologiques refaites montrent une négativation presque complète du sang : B.-W. = H<sup>8</sup>, Hecht = H<sup>8</sup>, Desmoulières = H<sup>6</sup>, Kahn = + +. En outre, la chute des cheveux et des sourcils est arrêtée.

#### OBSERVATION N° 17 (personnelle) (St-Louis).

Femme de 33 ans, vient consulter le 6 janvier 1933, au Dispensaire Bazin, pour une roséole typique, dont l'apparition remonte à trois jours auparavant. L'examen ne révèle rien par ailleurs, en particulier rien à la vulve.

L'examen du sang est positif total : B.-W. = H<sup>0</sup>, Hecht = H<sup>0</sup>, Desmoulières = H<sup>0</sup>, Kahn = + + + +.

Les urines ne contenant ni albumine, ni sucre, la malade est mise à l'arsénothérapie par le Triluès veineux.

Du 6 janvier 1933 au 4 mars 1933, elle reçoit : 0,22—0,44—0,66. A ce moment, la roséole a complètement disparu et la malade n'a présenté aucun autre accident. Le traitement est poursuivi régulièrement : 0,88—1,10—1,32—1,32—1,10—1,10—1,10, soit au total 9 gr. 24.

Les réactions sérologiques, à ce moment, sont en outre presque entièrement négativées : B.-W. = H<sup>8</sup>, Hecht = H<sup>7</sup>, Desmoulières = H<sup>5</sup>. Kahn = + +.

OBSERVATION N° 18 (personnelle) (St-Louis).

Femme de 25 ans, vient consulter, le 20 janvier 1933, pour une alopécie diffuse, datant de quinze jours environ, qui ne peut être expliquée par aucune infection antérieure, grippe ou autre. La malade se plaint en outre de céphalée, plutôt diurne que nocturne. L'examen révèle une adénopathie au niveau de la nuque, sus-épitrochléenne et inguinale. La peau est nette, malgré un érythème pudique très marqué. Mais on constate, sur les bords latéraux de la langue, des lésions prises à première vue pour du lichen, mais qui étaient en réalité des plaques muqueuses lichénoïdes, ainsi que l'a démontré l'examen ultramicroscopique positif. Les réactions sanguines pratiquées ce jour-là sont aussi totalement positives : B.-W. =  $H^0$ , Hecht =  $H^0$ , Desmoulières =  $H^0$ , Kahn = ++++.

Mise au Triluès veincux, la malade a reçu 0,22—0,44—0,66 qui ont suffi à faire disparaître totalement les plaques muqueuses. Depuis, le traitement est poursuivi : 0,88—1,10—1,32—1,32—1,10—1,10, etc., et parfaitement bien toléré.

---





### III. — Syphilis tertiaire.

Ici encore l'action du Triluès s'est montrée très remarquable : amélioration extrêmement rapide des lésions, négativation sérologique.

L'observation n° 21, citée ci-dessous, est un cas intéressant d'intolérance ou tout au moins de tolérance difficile au diéthylène, dont l'action s'est montrée cependant si efficace et si prompte qu'on a continué le traitement envers et contre tout.

La cicatrisation des lésions gommeuses et cutanées tertiaires est obtenue rapidement avec des séries atteignant facilement la dose maxima 1,32, fréquemment répétée, sans production d'aucun trouble.

#### OBSERVATION N° 19 (St-Louis).

Femme de 54 ans, venue consulter, le 3 février 1932, pour une syphilis tertiaire du nez. Cette malade est soignée sans résultats, depuis deux ans, par l'homéopathie et des cautérisations. Au contraire, les lésions n'ont fait qu'augmenter et la *photographie n° 1* permet de se rendre compte de leur importance. Il s'agit de syphilides tubéro-hypertrophiques, atteignant le nez dans son ensemble. Certaines parties sont ulcérées, avec des lésions d'impétigo surajoutées. Mais, d'une façon générale, les lésions sont de couleur rouge jaunée ou cuivrée, lisses, tendues; leurs bords sont nets, presque tracés au compas et le diagnostic clinique de syphilis tertiaire s'impose. Un examen du sang confirme du reste ce diagnostic, car les réactions sérologiques sont totalement positives : R. W. = H<sup>0</sup>, Hecht = H<sup>0</sup>, Desmoulières = H<sup>0</sup>, Kahn = ++++.

La malade est immédiatement soumise au traitement, avant même d'avoir la confirmation sérologique et du 3 février 1932 au 6 avril 1932 elle reçoit : 0,22—0,44—0,66— 0,88—1,10—1,10—1,32—1,32—1,32—1,32—1,32—1,32 par voie intramusculaire, soit un total de 12 gr. 32.

Cette forte série est parfaitement bien supportée et, sous l'effet de celle-ci, nous assistons de jour en jour à l'amélioration des lésions. C'est ainsi que depuis plusieurs mois, l'obstruction nasale qui était complète, obligeant la malade à respirer continuellement par la

bouche, s'améliore dès la troisième injection. Au bout de vingt jours de traitement, à la septième injection, la malade respire presque normalement par le nez. A la fin de la cure, l'amélioration des lésions est saisissante et nous ne pouvions mieux faire que d'en montrer la photographie (*photographie n° 2*).

#### OBSERVATION N° 20 (personnelle) (St-Louis).

Femme de 47 ans. Est venue consulter le 15 avril 1932. Elle présente depuis deux ans des syphilides tubéro-croûteuses circonscrites, qui siègent à la face externe du bras gauche, à l'épaule gauche, à la pointe de l'omoplate droite, sur le flanc droit et dans la région sous-mammaire gauche. Ces lésions ont une couleur cuivrée, elles ont une base infiltrée et confluent par endroits, formant de véritables placards.

Les réflexes rotuliens et achilléens existent des deux côtés et sont normaux. Les réflexes oculaires à la lumière et la distance marchent, mais les pupilles réagissent paresseusement.

La langue est indemne, mais on trouve une plaque de leucoplasie aux commissures labiales. Les dents sont en très mauvais état. Dans les antécédents, on ne retrouve rien de particulier. La malade a eu un enfant, actuellement âgé de 23 ans, bien portant; jamais de fausse couche.

L'examen de sang pratiqué montre des réactions sérologiques entièrement positives : B.-W. = H<sup>0</sup>, Hecht = H<sup>0</sup>, Desmoulières = H<sup>0</sup>, Kahn = + + + +.

On met alors la malade au Triluès veineux et du 16 avril 1932 au 15 juin 1932, elle reçoit : 0,22—0,44—0,66—0,88—1,10—1,32—1,32—1,32—1,32—1,32, soit 9 gr. 90 au total. Au cours de cette série, on a vu les lésions régresser remarquablement, se rétrécir et se cicatriser, tandis que l'état général de la malade, assez déficient, s'améliorait rapidement. De plus, l'examen du sang pratiqué en juin montra un Wassermann négatif : H<sup>8</sup>.

Il a donc suffi d'une série pour négativer les réactions sanguines et améliorer considérablement les lésions. Ces résultats furent consolidés dans la suite par un traitement bismuthé et une nouvelle série de Triluès.

#### OBSERVATION N° 21 (personnelle) (St-Louis).

Femme âgée de 32 ans, est envoyée par son médecin, le 20 février 1933, au Dispensaire Bazin, pour une lésion perforante de la langue. Il s'agit d'une gomme de la face dorsale de la langue, qui





*Photo Schaller.*

PHOTO N° 3



*Photo Schaller.*

PHOTO N° 4

a creusé une ulcération très profonde qui gêne considérablement la malade (*photographie n° 3*) (gêne de l'alimentation et de la parole). Le début s'est produit au mois d'août par une nodosité qui augmenta progressivement, se ramollit peu à peu, et finalement s'ulcéra il y a une quinzaine de jours. La malade a eu une prise de sang, faite le 13 février 1933 à l'Institut Fournier, qui a montré : Hecht =  $H^0$ , Méniquet = +, Kahn = +. Dans ses antécédents, on ne relève rien d'anormal. La malade n'a pas d'enfant. Elle n'a jamais eu de fausse couche.

Mise au traitement par le Triluès intraveineux, elle reçoit le 20 février, 0 gr. 22 qui sont bien tolérés. Puis 0 gr. 44 le 22 février, mais la malade présente, quelques instants après la piqûre, un malaise avec pâleur, pouls filant (pas de rougeur), qui dure environ cinq minutes. Le 25 février, on lui fait 0 gr. 66 intramusculaire; une demi-heure après, elle a quelques nausées et un vomissement, mais pas de céphalée ni de congestion.

Malgré cette intolérance manifeste, le traitement est poursuivi et accepté par la malade, qui dès la seconde et la troisième piqûres a noté des changements remarquables au niveau de la lésion qui se limite et commence à se combler. On fait alors 0,66, puis 0,88 qui est supporté malgré un vomissement. A ce moment, la lésion se cicatrise et a déjà subi un changement tel que nous avons pu en donner une idée par la *photographie n° 4*.

Le traitement est actuellement poursuivi et toléré tant bien que mal par la malade qui l'accepte volontiers, satisfaite des résultats rapides qui ont été obtenus.

#### IV. — Syphilis latente.

Voici, à titre d'exemple, deux observations de syphilis absolument latente, seulement traduite par des réactions sérologiques positives et qui furent rapidement négativées après une série de Triluès.

##### OBSERVATION N° 22 (personnelle).

Femme âgée de 26 ans. Vient consulter le 18 janvier 1932. Elle a contracté la syphilis en 1918 et depuis n'a jamais été traitée et n'a jamais présenté d'accidents. L'examen ne révéla rien en effet, sinon un très mauvais état dentaire. Mais les réactions sérologiques sont positives totales : B.-W. =  $H^0$ , Hecht =  $H^0$ , Desmoulières =  $H^0$ .

Mise au Triluès intramusculaire, elle reçoit du 23 janvier 1932 au 24 mars 1932 : 0,22—0,44—0,66—0,88—1,10—1,10—1,10—1,32—1,32—1,32—1,32, soit en tout 11 gr. 66. Le médicament est parfaitement toléré et les réactions sérologiques à la fin de la série sont devenues totalement négatives : B.-W. =  $H^8$ , Hecht =  $H^8$ , Desmoulières =  $H^8$ , Kahn = —. Une série a donc suffi à négativer cette syphilis latente.

##### OBSERVATION N° 23 (personnelle).

Femme âgée de 19 ans, est convoquée, le 30 septembre 1931, pour une prise de sang, son ami, soigné à l'Hôpital St-Louis, étant reconnu syphilitique.

Les réactions sérologiques sont en effet positives totales : B.-W. =  $H^0$ , quoique la malade ait toujours ignoré sa syphilis et n'ait présenté aucun accident. L'examen ne révèle, en effet, rien de particulier. De septembre 1931 à novembre 1931, la malade reçoit une série de novar, puis du bismuth de décembre 1931 à mars 1932. Malgré ces traitements, les réactions sérologiques restent totalement positives, en avril 1932 : B.-W. =  $H^0$ .

On met alors la malade au Triluès intraveineux, et d'avril à juin 1932, elle reçoit : 0,22—0,44—0,66—0,88—1,10—1,32—1,32—1,32—1,32—1,32—1,32, soit 11 gr. 32 au total.

Le traitement, malgré les doses fortes et répétées, est fort bien supporté. A la fin de la série, les réactions sérologiques sont devenues : B.-W. =  $H^4$ , Hecht =  $H^2$ , Desmoulières =  $H^0$ , Kahn = ++. Il y a donc une amorce de négativation, qui fut rapidement obtenue dans la suite par un traitement bismuthé.

## b) SYPHILIS DE L'ADULTE A ÉVOLUTION ANORMALE

Enfin, nous avons eu quelques observations intéressantes sur l'action de ce nouvel arsénobenzène dans certains cas d'arsénorésistance et de réactions sérologiques irréductibles. Voici trois résultats dont l'interprétation reste évidemment délicate :

### OBSERVATION N° 24 (St-Louis).

Femme de 29 ans, venue consulter, le 8 août 1931, pour accidents syphilitiques secondaires : roséole, syphilides papuleuses du nez et des mains, plaques muqueuses buccales, alopecie diffuse. Réactions sérologiques totalement positives : R. W. = H<sup>0</sup>, Hecht — H<sup>0</sup>, Desmoulières = H<sup>0</sup>, Kahn = + + + +. La malade reçoit du 8 août 1931 au 28 septembre 1931, les doses suivantes : 0,22—0,44—0,66—0,88—0,66—0,88—1,10—1,10, soit un total de 5 gr. 94.

Nous n'avons pu atteindre rapidement les fortes doses, la malade étant irrégulière et supportant mal les injections (frisson et fièvre le jour des piqûres). Cette tolérance imparfaite laissait prévoir l'arsénorésistance, les arsénorésistants étant très fréquemment intolérants. En effet, dès le 28 septembre, la malade est atteinte d'un iritis de l'œil droit et souffre très fortement. On institue aussitôt une cure de cyanure de mercure veineux et l'accident oculaire ne tarde pas à s'amender.

Il s'agit là, plus exactement, d'une demi-arsénorésistance; la roséole et les syphilides muqueuses et cutanées ayant disparu dès les premières injections d'arsenic, mais la cure n'ayant pu empêcher l'apparition de l'iritis.

### OBSERVATION N° 25 (Institut Prophylactique).

Paul A..., 63 ans, a eu, en 1895, un chancre induré du menton qui fut, à l'époque, traité par des iodures.

Depuis juin 1923, il est traité à l'Institut Prophylactique, pour des réactions sérologiques positives persistantes. Il a reçu des traitements variés par bismuth, mercure, acétylarsan, sulfarsénol, orsanine. La réaction de Vernes, variable, n'a encore jamais atteint le 0 et reste aux environs de 10.

Mis le 10 juin 1932 au Triluès intraveineux, le malade reçoit jusqu'au 5 juillet 1932 : 0,22—0,44—0,66—0,88—1,10—1,32—1,32—1,32, soit 7 gr. 26 au total.

Ce traitement, parfaitement bien supporté, a amené une réaction sérologique enfin négative, le Vernes est descendu à 0.

OBSERVATION N° 26 (personnelle).

P... (Paul), est venu consulter, le 24 janvier 1931, pour chancre du fourreau et syphilis secondaire. Son Wassermann, à ce moment, est H<sup>o</sup>. Un traitement par le novarsénobenzène fut tenté, qui ne put être continué, le malade présentant une intolérance au novar (céphalée, température). Il reçut, en janvier 1931, une série de iodobismuthate de quinine. Puis il resta sans traitement jusqu'à l'apparition, en avril 1932, d'un chancre « redux » qui l'amena consulter. Le 26 avril 1932, on note, outre l'ulcération du fourreau, des réflexes tendineux normaux; les pupilles réagissent bien. Il n'y a rien à l'aorte, mais la sérologie est positive totale : B.-W. = + + + +. Il reçoit alors douze piqûres de campho-carbonate de bismuth. Les accidents régressent en deux mois.

Le 4 août 1932, nouvelle apparition d'une ulcération du gland. Le B.-W. est toujours + + + +. Le malade reçoit alors une série de quinze piqûres de campho-carbonate de bismuth. Puis une nouvelle série en novembre 1932. Un nouveau B.-W. est pratiqué en février 1933, il montre toujours une réaction totalement positive : + + + +.

C'est alors qu'on essaie prudemment le Triluès intramusculaire. Une première dose de 0,22 est bien supportée, quoique jugée un peu douloureuse par le malade. On fait sans peine les doses suivantes qui sont fort bien tolérées et le malade reçoit en tout 9 grammes de Triluès.

L'intérêt de cette observation réside dans le fait que, au milieu de la série, après 3 gr. 30, un B.-W. fut fait le 30 mars 1933, qui n'est plus que partiellement positif : B.-W. = + — — —. Ce résultat nous a semblé intéressant.

---

### c) SYPHILIS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Le diéthylène-imino-glucyl-arséno-phénylamine - monométhylène-sulfoxylate de sodium a été utilisé par nous chez la femme enceinte dans tous les cas nécessitant l'intervention de l'arsénothérapie et les résultats ont été fort appréciables. Dans l'ensemble, le diéthylène est remarquablement bien toléré, et principalement en injections intraveineuses, ce qui permet un traitement intensif, souvent nécessaire (les femmes syphilitiques consultant souvent trop tard au cours de la grossesse et parfois seulement à l'occasion d'un début d'accident).

#### OBSERVATION N° 27 (Charité).

Cas de grossesse compromise, ayant repris son cours normal après un traitement par le Triluès.

Mme R..., âgée de 33 ans, ancien syphilitique, vient consulter à l'Hôpital de la Charité, parce que, actuellement enceinte, elle désire suivre un traitement.

Elle a contracté la syphilis à l'âge de 18 ans, mais n'a jamais reçu aucun traitement suivi. Plusieurs fois, on commença un traitement par le 914, mais elle ne pouvait jamais atteindre la dose de 0,60 sans présenter de la fièvre, de la céphalée, des vomissements, si bien qu'elle interrompait chaque fois le traitement.

Elle ne reçut, par ailleurs, aucun traitement de bismuth ou de mercure.

Enceinte une première fois en 1920, elle accouche d'un prématuré pesant trois livres, qui meurt à trois mois. En 1921, fausse couche de deux mois. En 1923, accouche à huit mois d'un enfant qui meurt deux jours après. En 1928, accouchement normal d'un enfant de cinq livres, probablement hydrocéphale, qui meurt à treize mois d'une broncho-pneumonie. Plusieurs B.-W., dont le dernier fait à la Maternité il y a six mois, furent négatifs.

L'examen pratiqué le 17 février 1932 montre :

Arrêt des règles depuis le 5 septembre 1931;

Le fond utérin est à 15 centimètres du pubis;

On n'entend pas de bruit du cœur, pas de mouvements fœtaux.

En résumé, malgré la date des dernières règles, on semble être en présence d'une grossesse de quatre mois à peine. Le B.-W. est négatif. La malade ne présente, par ailleurs, aucun signe de syphilis en évolution.

Les 17, 18, 19 février, on pratique chaque jour une injection d'un demi-centigramme de cyanure de mercure et on institue, le 21, un traitement par le Triluès :

0,22 le 21 février;

0,44 le 23 février;

0,66 le 26 février;

0,88 le 1<sup>er</sup> mars;

1,10 le 5 mars;

1,10 le 11 mars.

Aucun accident d'intolérance.

Le 27 février 1932, des mouvements fœtaux sont perçus pour la première fois par la malade.

Le 1<sup>er</sup> mars, le fond utérin est à 17 centimètres.

Le 7 mars, fond utérin à 19 centimètres, les bruits du cœur sont perçus.

Le traitement est continué, la malade présentant un excellent état général et se soumettant volontiers à ce traitement arsenical dont les résultats lui sont apparus si rapidement, et qui, pour la première fois, n'a déterminé aucun signe d'intolérance.

#### OBSERVATION N° 28 (personnelle) (Maternité).

(Service LE LORIER.)

Mine J... (Renée), âgée de 22 ans, vient à la consultation des femmes enceintes syphilitiques, le 9 janvier 1933.

Elle est actuellement enceinte de cinq mois et demi et vient consulter parce qu'elle a eu :

En 1930 : accouchement prématuré, à huit mois, d'un garçon, décédé une heure après la naissance;

En 1931 : accouchement prématuré, à sept mois et demi, d'une fille, décédée à quatre mois de convulsions.

La malade est elle-même hérédo-syphilitique et présente des déformations dentaires typiques (dents hutchinsoniennes), quoique rien de net à ce point de vue ne puisse être relevé dans ses antécédents familiaux.

Les réactions sérologiques sont négatives le 9 janvier 1933 : B.-W. = H<sup>8</sup>.

Mise au Triluès intramusculaire, elle a reçu du 10 janvier au 21 mars 1933 : 0,22—0,44—0,44—0,66—0,66—0,88—0,88—0,88—0,88—0,88—0,88. A partir du deuxième 0,88, la malade est mise au Triluès veineux, car les injections musculaires sont douloureuses.

Elle supporte fort bien cette série qui l'amène à la fin de sa grossesse dans un état général excellent.

Elle entre, en effet, en salle à la Maternité, une semaine après la dernière piquûre et accouche à terme le 28 mars, d'un enfant pesant 3 kg. 400, parfaitement normal. Le poids de l'arrière-faix ayant été de 610 grammes, il n'y a pas eu de disproportion notable.

Le traitement, quoique tardif, et n'ayant comporté qu'une cure arsenicale, a été assez efficace pour permettre à cette femme, après deux accouchements prématurés, de mener à bien cette troisième grossesse et d'accoucher d'un enfant normal et bien constitué.

#### OBSERVATION N° 29 (personnelle) (Maternité).

Georgette C..., âgée de 27 ans, vient à la consultation des femmes enceintes syphilitiques, le 15 novembre 1932, parce qu'une récente prise de sang faite à la Maternité montrait un B.-W. =  $H^0 H^0$ , c'est-à-dire totalement positif. Cette syphilis, ignorée jusqu'alors de la malade, n'est révélée par aucun signe apparent actuellement et n'a jamais été traitée.

Le procréateur, âgé de 34 ans, a, lui, un B.-W. =  $H^8$ .

Dans les antécédents obstétricaux, on relève :

Une première grossesse en 1928 : accouchement normal à terme d'un garçon bien portant.

Une deuxième grossesse en 1930 : accouchement à terme d'un garçon porteur de pemphigus, et qui mourut trois jours après.

La grossesse actuelle est la troisième. Il n'y a pas eu de fausse couche.

On ne retrouve, par ailleurs, rien de particulier dans les antécédents familiaux.

Les dernières règles datent du 25 mars 1932 et la grossesse, depuis ce temps, s'est poursuivie à peu près normalement.

La malade est mise alors au traitement au Triluès intraveineux et reçoit de novembre 1932 à janvier 1933 : 0,22—0,44—0,66—0,88—1,10—1,32—1,10—1,10—1,10, soit 7 gr. 92 au total.

A ce moment, elle entre en salle pour accoucher normalement, à terme, le 13 janvier 1933, d'une fille vivante, pesant 4 kg. 160. L'enfant ne présente aucun signe d'hérédos-spécificité. Le poids du placenta est de 760 grammes; il n'y a donc pas disproportion, quoique la mère ait encore un B.-W. =  $H^0$ , le 31 janvier 1933. Elle est d'ailleurs soumise depuis à une nouvelle série de Triluès.

Une seule série de Triluès, employée tardivement (7<sup>e</sup> mois), a donc permis à cette femme syphilitique d'accoucher normalement, à terme, d'un enfant parfaitement sain.

OBSERVATION N° 30 (personnelle) (Maternité).

Mme T..., âgée de 25 ans, vient consulter, le 20 décembre 1932, parce qu'elle présente une réaction de Wassermann positive dans le sang.

Cette syphilis, ignorée ou en tout cas inavouée, est découverte à l'occasion d'une prise de sang faite systématiquement à toute femme enceinte venant consulter à la Maternité. Aucun accident primaire n'a jamais été remarqué par la malade ni par son mari.

Celui-ci, âgé de 24 ans, bien portant, a d'ailleurs un B.-W. = H<sup>8</sup> le 20 décembre 1932.

Il s'agit là d'une première grossesse, les dernières règles datant d'août 1932. Rien de particulier dans les antécédents.

La grossesse a évolué normalement jusqu'à présent. La malade est mise au traitement par le Triluès intraveineux et reçoit du 20 décembre 1932 au 21 mars 1933 : 0,22—0,44—0,66—0,88—1,10—1,10—1,10—1,10—1,10—1,10, qui sont parfaitement tolérés.

Après un repos de trois semaines, une prise de sang est pratiquée qui montre un Wassermann négatif = H<sup>8</sup>, le 15 mars 1933.

Une série a donc suffi pour négativer le sang. Une nouvelle série est entreprise depuis le 15 mars, toujours parfaitement tolérée. En outre, l'état général est excellent et la grossesse suit son cours normal.

---

#### d) SYPHILIS DE L'ENFANT

Le Triluès est parfaitement bien supporté par l'enfant, comme par le nourrisson. Nous n'avons eu encore à noter aucune intolérance chez ces derniers. Il y a, dans ces cas particuliers, une action excellente sur l'état général, — action qui se traduit le mieux par l'examen de la courbe de poids. En outre, la guérison des lésions hérédos-spécifiques est rapidement obtenue avec ce produit.

##### OBSERVATION N° 31 (personnelle) (Maternité).

B... (Jean), est né le 19 novembre 1932, à la Maternité, porteur de pemphigus palmo-plantaire.

Né à terme d'une mère syphilitique (B.-W. = H<sup>0</sup>) qui a présenté auparavant deux autres grossesses :

La première en 1929, où elle accoucha d'un garçon qui mourut 27 jours après sa naissance;

La seconde en 1931, d'où naquit une fille morte d'angine diphtérique à six mois.

L'enfant actuel pesait, à sa naissance, 4 kg. 800; il a reçu à la Maternité 0,005 puis 0,01 de sulfarsénol. Mis ensuite au Triluès, il reçut :

|                           |                              |
|---------------------------|------------------------------|
| Le 3 janvier 1933, 0,01.  | Son poids était de 5 kg.     |
| Le 10 janvier 1933, 0,02. | Son poids était de 5 kg. 050 |
| Le 17 janvier 1933, 0,04. | Son poids était de 5 kg. 250 |
| Le 24 janvier 1933, 0,06. | Son poids était de 5 kg. 500 |
| Le 31 janvier 1933, 0,08. | Son poids était de 5 kg. 680 |
| Le 7 février 1933, 0,08.  | Son poids était de 5 kg. 880 |
| Le 14 février 1933, 0,08. | Son poids était de 6 kg. 200 |
| Le 21 février 1933, 0,09. | Son poids était de 6 kg. 300 |

Le médicament est parfaitement toléré. Sous son influence, les lésions de pemphigus ont été rapidement cicatrisées, et le poids de l'enfant a été en croissant normalement, ce qui est la meilleure traduction de son bon état général.

---

Ajoutons enfin à ces observations démontrant l'efficacité du nouveau produit, une dernière observation sur sa remarquable *tolérance chez les sujets fragiles ou tarés* :

OBSERVATION N° 32 (personnelle).

S... (Marguerite), est porteuse d'une syphilis ancienne, à peine traitée. Elle vient consulter, en janvier 1933, pour des syphilides tuberculeuses tertiaires du dos. Elle présente, en outre, une leucoplasie linguale et un B.-W. positif total. Rien par ailleurs.

Mise au traitement mixte par Novar et Bivatol, elle fait presque dès le début, une gingivite intense. Puis à 0,45 de novar, une hémorragie étiquetée hématomèse. (Vue à Cochon, on ne lui trouve aucune lésion pulmonaire.)

En février 1933, la gingivite interdisant le Bivatol, qui a provoqué, en outre, une réaction biotropique d'impétigo du cuir chevelu, on reprend prudemment le novar :  $2 \times 0,15$  et  $2 \times 0,30$ .

Mais le 13 mars, la malade fait brusquement, à la suite de la piqûre, des accidents comportant : température à  $39^{\circ}$ , nausées, tremblement, léger vomissement de sang.

On cesse alors le novar et on met la malade au Triluès intramusculaire. Celui-ci est très bien supporté (ni impétigo, ni émission de sang). Aucun incident jusqu'à la dose de 1 gr. 10, dose à laquelle la malade présenta d'abondants vomissements bilieux. Remise à 0,88, la malade toléra parfaitement la fin de la série.

Le B.-W. est devenu négatif.

Il est intéressant de constater que, chez cette malade particulièrement fragile et intolérante aux antisiphilitiques habituels (Novar-Bismuth), le Triluès a permis l'institution d'un traitement efficace, supporté sans incidents.

---

## CONCLUSIONS

---

Il résulte de cette étude :

Que l'emploi des arsenicaux trivalents, indispensables pour la thérapeutique antisyphilitique, n'est pas sans dangers, comme on le sait.

Ils peuvent donner lieu à des accidents graves et mortels, dont la pathogénie est encore mal connue, mais s'éclaire peu à peu.

Selon les théories pathogéniques, des moyens divers ont été mis en œuvre pour pallier à ces accidents; moyens qui ont porté :

1° Sur la prévention et la guérison des accidents;

2° Sur le perfectionnement des produits employés.

Parmi ceux-ci, un nouveau composé : le diéthylène-imino-glucyl-arsénophénylamine-monométhylène-sulfoxylate de sodium, qui a l'avantage d'être présenté en solution préparée d'avance et stable, a attiré notre attention, car il est bien toléré et particulièrement efficace.

Les résultats obtenus dans le traitement de syphilis primaire, secondaire et tertiaire nous apparaissent des plus brillants. La tolérance, même à doses fortes, est remarquable.

Les accidents notés jusqu'alors sont insignifiants.

Enfin, la possibilité d'injecter le produit par voie intramusculaire constitue un intérêt non négligeable.

Vu :

*Le Président de la Thèse,*  
H. GOUGEROT.

Vu :

*Le Doyen,*  
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*  
CHARLÉTY.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- AUBERTIN, BLANKSTEIN et LEHMANN. — A propos de deux cas d'agranulocytose chez des syphilitiques (*Soc. Méd. d. Hôp.*, 17 mai 1929).
- AUTISSIER (P.). — Contribution à l'étude des accidents sanguins post-arsénobenzoliques (Thèse, Paris, 1931).
- BOUTELIER. — Les accidents cutanés des arsénobenzènes (Thèse, Paris, 1920).
- COURTOIS-SUFFIT et R. GIROUX. — (*Gazette des Hôp.*, n° 3, 23 janvier 1929).
- DANYSZ. — Les causes des troubles observés après l'injection des produits du groupe de l'arsénobenzol et les crises anaphylactiques (*C. R. Acad. des Sciences*, 1916, p. 246).
- Les propriétés physicochimiques des produits du groupe des arsénobenzènes; leurs transformations dans l'organisme (*Ann. de l'Institut Pasteur*, Paris, 1917).
- DECROP et SALLE. — Accidents et résultats de la médication arsénobenzolique intraveineuse (*Ann. des Malad. vénér.*, 1923, page 897).
- EMERY et MORIN. — Arsénobenzènes et anaphylaxie (*Paris-Médical*, janvier 1920, page 81).
- EMERY. — Nouvelle contribution à l'étude clinique des accidents du salvarsan (*La Clinique*, août 1914).
- FLEIG (C.). — La toxicité du salvarsan (1914).
- FENWICK, SWEET et LOWE. — Deux cas d'ictères mortels consécutifs à des injections intraveineuses de novar (*The British Medical Journal*, 20 avril 1918).
- GARNIER. — Les érythèmes des arsénobenzols (Thèse, Paris, 1929).
- Intra-dermo-réaction au novar chez des sujets ayant eu une érythrodermie (*Bull. Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, janvier 1930).
- A propos de la pathogénie de l'érythrodermie (*Rev. Franç. de Derm. et Vén.*, juin 1931).
- L'érythrodermie arsénobenzolique (*Paris-Médical*, 31 décembre 1932).
- GATÉ et LEBŒUF. — Purpura aigu hémorragique post-novarsénobenzolique (*Ann. de Derm. et Syph.*, décembre 1923).
- GATÉ, H. THIERS et P. CUILLET. — Rôle de la sensibilisation dans les accidents de l'arsénothérapie (*C. R. Soc. de Biol.*, 16 avril 1931).
- GOUGEROT. — Crises nitroïdes viscérales par injections intraveineuses de 914 (*Paris-Médical*, 1922, p. 393).
- Les nouvelles médications antisypilitiques (*La Médecine*, juin 1924).
- Pathogénie et traitement des accidents de l'arsénothérapie (*Journal des Praticiens*, 1925, p. 737).

- GOUGEROT. — Polyintolérance aux antisypilitiques (*Paris-Médical*, 1926).
- La syphilis en clientèle (Paris, 1927).
- GOUGEROT, PEYRE et BERTILLON. — La médication antichoc par l'éosinate de césium en arsénothérapie (*Ann. des Mal. vén.*, février 1929).
- GRAINDORGE et ESQUIER. — A propos d'un cas de mort par 914 (*Arch. de Méd. et Pharm. navale*, janvier-mars 1929).
- HOFFMANN (Cl.). — Effets toxiques du néosalvaran (*The Urologie and Cutaneous Review*, mai 1917, p. 255).
- HUDELO, MONTLAUR et BODINEAU. — Recherches cliniques et expérimentales sur le néosalvarsan (*Bul. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 1912).
- JAMIN. — Le salvarsan et ses accidents (Thèse, Paris, 1913-1914).
- JACQUELIN, CÉLICE et LANGLOIS. — Sur un cas d'agranulocytose post-arsénobenzolique (*Soc. Méd. des Hôp.*, 11 janvier 1929).
- JEANSELME et POMARET. — Etude expérimentale des « phénomènes de choc » produits par les arséno et les novarsénobenzènes (*Ann. de Méd. de Paris*, 1921, p. 467).
- LAURENTIER. — Intoxications et morts par les arsénobenzènes, leurs causes (*Ann. de Derm. et Syph.*, Paris, 1921).
- LEFÈVRE (M.). — L'azotémie dans le traitement de la syphilis par le novar (Thèse, Paris, 1931).
- LEREDDE. — Les accidents du salvarsan, mécanisme et prophylaxie (*Journal des Prat.*, 1914).
- Sur quelques accidents graves et mortels dûs à l'arsénobenzol (*Journ. des-Prat.*, janvier 1919).
- Traitement et prophylaxie de la syphilis (Maloine, Paris, 1921, p. 220).
- LÉVY. — Anémie grave consécutive à des injections de novar (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, février 1926).
- LUMIÈRE. — Le problème de l'anaphylaxie (Paris, Doin, 1924).
- MARCOVICI. — Syphilis majeure du nourrisson (Thèse, Paris, 1933).
- MILIAN (G.). — La question des arsénobenzols (*Paris-Médical*, 1919, page 261).
- Novarsénobenzol, apoplexie séreuse, adrénaline (*Ann. des Malad. vénér.*, 1919, p. 193).
- Le Biotropisme (Bailliére, Paris, 1919).
- La classification des accidents des arsénobenzols (*Paris-Médical*, 1924, p. 197).
- Mort par œdème aigu du poumon après injection de 914 (*Rev. de Derm. et de Vénér.*, juillet-août 1930).
- Les arsénicaux trivalents dans le traitement de la syphilis (*Monde Médical*, n° 820, décembre 1932).
- MILIAN et MOURRET. — Névrite optique et hémiplegie survenues neuf mois après le chancre, chez un syphilitique régulièrement traité (*Bull. Derm. et Syph.*, 8 novembre 1932).
- MONTLAUR. — Avantages et inconvénients des arsénobenzènes (*Conc. Méd.*, Paris, 1929).
- MORQUIN et FLEURY. — Deux cas d'agranulocytose chez des syphilitiques traités par novar et bismuth (*Soc. Méd. des Hôp.*, 7 juin 1929).

- MOUNEYRAT (A.). — De la toxicité des arsénos employés en thérapeutique (C. R. Acad. des Sc., Paris, 1912).
- MOREL et MOURIQUAND. — Recherches expérimentales sur la mort attribuée au salvarsan (*Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, 1912).
- NICOLAS (J.), J. LACASSAGNE et R. FROMENT. — Les syphilis arsénorésistantes (*Presse Méd.*, 16 avril 1930).
- POMARET. — Considérations biochimiques sur les arsénothérapies de la syphilis (Thèse, Paris, 1920).
- La question de l'arsénoxyde dans les arsénobenzènes (*Bull. méd.*, Paris, 1921).
- Recherches chimiothérapiques sur l'activité spirillicide et le mode d'emploi des médicaments antisyphilitiques (*Ann. des Méd. Vén.*, octobre 1923).
- POMARET et BLAMOUTIER. — L'acidose au cours des érythrodermies (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, 9 mars 1922).
- PINARD (Marcel) et R. EVEN. — Les syphilis arsénorésistantes et arsénorécidivantes (*Paris-Médical*, n° 13, 26 mars 1932).
- PINARD (M.), VERNIER et VERSINI. — Syphilis arséno-résistante. (*Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, janv. 1929, p. 36).
- PINARD (M.) et CORRILLON. — (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, n° 38, p. 32, 34, janv. 1931).
- RABUT et MOUZON. — Myélite à la suite de novar (*Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 8 novembre 1932).
- RAVAUT, LANDOWSKY et DESBUCQUOIS. — Etude sur les réactions humorales dans deux cas d'érythrodermie arsenicale (*La Vie médicale*, 2<sup>e</sup> année, n° 2, 25 janv. 1930, p. 95, 101).
- RAVAUT. — Phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique observés chez un malade ayant reçu cinq injections de novarsénobenzol (*Gazette des Hôpitaux*, 1919).
- SÉZARY. — Le traitement de la syphilis (Masson, Paris, 1930).
- SICARD. — Anémie aplastique post-arsénobenzolique (Thèse, Paris, 1926).
- SCHMID (R.). — Contribution à l'étude pharmacodynamique du novar (Thèse, Paris, 1932).
- SIDI (E.). — Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie (Jouve, Paris, 1932).
- SKWIRSKI. — L'apoplexie séreuse (Thèse, Paris, 1931).
- SPILLMANN, FRUHSCHOLZ et WATRIN. — Two fatal cases following intravenous treatment (*Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, juillet 1928).
- TZANCK. — Accidents des arsénobenzols (*Bull. Acad. Médec.*, 24 mai 1927).
- VAUTHEY (M.). — Accidents hépatiques de l'arsénothérapie (Thèse, Lyon, 1926-1927).
- WECKSELMANN. — Über die « Anaphylactoiden Erscheinungen » bei Wiederholter intravenösen Salvarsan injektionen (*Deut. Med. Woch.*, 1912).
- WEIL (P.-E.) et ISCH-WAHL. — Les états hémorragiques post-arsénobenzoliques (*Presse Médicale*, 28 juillet 1923).
- WIDAL et BERTRAND-FONTAINE. — Anémie aplastique et purpura avec novarsénobenzol (*Soc. Méd. des Hôp.*, 1926, n° 21).

## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                        | Pages. |
|------------------------------------------------------------------------|--------|
| PLAN .....                                                             | 13     |
| INTRODUCTION .....                                                     | 15     |
| PREMIÈRE PARTIE :                                                      |        |
| ACCIDENTS GRAVES DES ARSÉNOBENZÈNES .....                              | 17     |
| I. — Accidents toxiques .....                                          | 17     |
| a) Crise nitritoïde .....                                              | 17     |
| b) Apoplexie séreuse .....                                             | 20     |
| c) Erythrodermie vésiculo-œdémateuse .....                             | 22     |
| d) Accidents sanguins .....                                            | 27     |
| e) Autres accidents toxiques .....                                     | 30     |
| II. — Accidents non toxiques .....                                     | 33     |
| 1° Réaction d'Herxheimer .....                                         | 34     |
| 2° Actions biotropiques .....                                          | 35     |
| 3° Arsénorécidives .....                                               | 36     |
| PATHOGÉNIES DES ACCIDENTS DES ARSÉNO-<br>BENZÈNES .....                | 39     |
| LES MORTS AU COURS DE L'ARSÉNOTHÉRAPIE....                             | 46     |
| MOYENS MIS EN ŒUVRE POUR DIMINUER LA<br>TOXICITÉ DES ARSÉNOBENZÈNES .. | 49     |
| I. — Thérapeutique préventive .....                                    | 49     |
| II. — Traitement des accidents graves .....                            | 58     |
| LES ARSÉNOBENZÈNES TRIVALENTS. — LEURS<br>PERFECTIONNEMENTS .....      | 60     |

DEUXIÈME PARTIE :

|                                                                                            |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| LE DIÉTHYLÈNE-IMINO-GLUCYL-ARSÉNOPHÉNYL-AMINE - MONOMÉTHYLÈNE -SULFOXYLATE DE SODIUM ..... | 64         |
| I. — Etude chimique .....                                                                  | 65         |
| II. — Etude physiologique .....                                                            | 72         |
| III. — Etude clinique .....                                                                | 82         |
| <i>a) Syphilis de l'adulte à évolution normale .....</i>                                   | <i>89</i>  |
| 1° Syphilis primaire .....                                                                 | 89         |
| 2° Syphilis secondaire .....                                                               | 94         |
| 3° Syphilis tertiaire .....                                                                | 103        |
| 1° Syphilis latente .....                                                                  | 108        |
| <i>b) Syphilis de l'adulte à évolution anormale.....</i>                                   | <i>109</i> |
| <i>c) Syphilis chez la femme enceinte .....</i>                                            | <i>111</i> |
| <i>d) Syphilis de l'enfant .....</i>                                                       | <i>115</i> |
| CONCLUSIONS .....                                                                          | 117        |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                        | 118        |







